

Ätiologische Faktoren für die Entwicklung und
Progredienz der diabetischen Retinopathie

vorgelegt von
Thomas Möhring
aus
Bergisch-Gladbach
1985

Diss
München



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0092

Aus der Augenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. O.-E. LUND

Ätiologische Faktoren für die Entwicklung und
Progredienz der diabetischen Retinopathie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Thomas Möhring

aus

Bergisch-Gladbach

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Kampik
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. O.-E. Lund
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	9.7.1985

Ätiologische Faktoren für die Entwicklung und Progredienz der diabetischen Retinopathie

1.	<u>EINLEITUNG</u>	1
2.	<u>Die Grunderkrankung Diabetes mellitus</u>	5
2.1	Klassifikation	5
2.2	Pathogenese	8
2.2.1	Pathogenese des Typ I-Diabetes	8
2.2.1.1	Genetische Faktoren	8
2.2.1.2	Immunologische Faktoren	9
2.2.1.3	Virusgenese	11
2.2.2	Pathogenese des Typ II-Diabetes	11
2.3	Typische Komplikationen des Diabetes	12
2.3.1	Nichtvaskuläre Komplikationen	12
2.3.2	Makroangiopathie	13
2.3.3	Diabetische Mikroangiopathie	14
3.	<u>Diabetische Retinopathie</u>	16
3.1	Klassifikation	16
3.2	Häufigkeit der Retinopathie und ihrer Stadien sowie Häufigkeit einer Progredienz	17
3.3	Korrelation zwischen Grunderkrankung und Retinopathie	21
4.	<u>Ätiologische Faktoren für die Entstehung der diabetischen Retinopathie</u>	23
4.1	Genetische Faktoren (HLA-Konstellation)	23
4.2	Dauer der Grunderkrankung	26

4.3	Immunologische Faktoren	28
4.4	Endokrine Faktoren	29
4.4.1	Insulin	29
4.4.2	Glukagon	30
4.4.3	Wachstumshormon STH, Somatomedine	31
4.5	Metabolische Veränderungen	35
4.5.1	Hyper- und Hypoglykämie, Blutzuckereinstellung	35
4.5.2	Glykoproteine	41
4.5.3	Sorbit	44
4.6	Hämatogene Veränderungen	45
4.6.1	Sauerstoff-Verfügbarkeit der Erythrozyten; Hypoxie-Theorie	45
4.6.2	Blutviskosität	50
4.6.2.1	Plättchenaggregation und veränderte Hämostase	50
4.6.2.2	Erythrozytenaggregation	52
4.6.2.3	Erythrozytenverformbarkeit	52
4.6.2.4	Plasmaviskosität	53
4.7	Morphologische Veränderungen	54
4.7.1	Basalmembran der retinalen Gefäße	54
4.7.2	Perizytenveränderungen bzw. -verlust	57
4.8	Verschiedenes	57
4.8.1	Adipositas	57
4.8.2	Hyperlipidämie	58
4.8.3	Hypertonie	60
4.8.4	Rauchen	62
4.8.5	Magnesium	65

5.	<u>Kommentar</u>	67
5.1	Gibt es spezifische ätiologische Faktoren für die Entwicklung und / oder Progredienz der diabetischen Retinopathie?	67
5.1.1	Gesicherte Risikofaktoren	68
5.1.2	Mögliche Risikofaktoren	70
5.1.3	Unwahrscheinliche Risikofaktoren	71
5.2	Ist die Retinopathie als eine zusätzliche Erkrankung anzusehen, die mit der diabetischen Grunderkrankung nur lose verknüpft ist?	72
5.3	Gibt es eine Korrelation zwischen Diabetes-Typ und Schweregrad oder Art der diabetischen Retinopathie?	75
5.4	Bedeutung der ätiologischen Faktoren für die Prophylaxe und Therapie der Retinopathia diabetica	76
6.	<u>Zusammenfassung</u>	78

Ätiologische Faktoren für die Entwicklung und Progredienz der diabetischen Retinopathie

1. EINLEITUNG

Generell setzt sich die Meinung durch, daß die früher übliche Definition des Diabetes mellitus als eine "erbliche chronische Stoffwechselkrankheit bedingt durch absoluten oder relativen Mangel an Insulin" (51) der Heterogenität des diabetischen Phänotyps nicht gerecht wird.

Neben genetischen Veranlagungen spielen auch Umwelteinflüsse, also erworbene Störungen, eine ätiologisch bedeutsame Rolle. Die unter dem Begriff 'Diabetes mellitus' zusammengefaßten Störungen unterscheiden sich voneinander hinsichtlich Pathogenese, Verlauf, Therapie und Prophylaxe.

Entsprechend den Vorschlägen der Arbeitsgruppe 'National Diabetes Data Group' wird das heterogene Syndrom Diabetes mellitus definiert als "Regulationsstörung des Stoffwechsels mit entweder Nüchternhyperglykämie oder einem Plasmaglukosespiegel oberhalb definierter Grenzen während eines oralen Glukosetoleranztests" (161), (147). Die detaillierte Klassifikation des Diabetes mellitus ist unter 2.1 beschrieben.

Die Bedeutung des weltweit verbreiteten Syndroms Diabetes läßt sich ablesen an der überaus großen Häufigkeit: dabei weist die Prävalenz des Diabetes mellitus ein breites Spektrum auf in Abhängigkeit von rassischen und geographischen Unterschieden. Die Statistiken reichen von 450 Diabetikern auf 1 000 Pima-Indianer im Südwesten der USA bis zu einem Fall von Diabetes mellitus bei 4.249 untersuchten Grönland-Eskimos (131).

Bezüglich ethnischer Unterschiede ist bekannt, daß in den USA eine größere Prävalenz in der farbigen Bevölkerung besteht als in der weißen. Für die kaukasische Bevölkerung wurde eine auffallend niedrige Prävalenz beschrieben, für Juden eine besonders hohe (126).

Als durchschnittliche Häufigkeit des Diabetes mellitus werden für die europäischen Industrieländer und die USA 2 - 3 % der Gesamtbevölkerung angegeben (51).

Für die USA liegen verschiedene große Studien vor, die eine gewisse Übereinstimmung zeigen: Die Tecumseh-Studie aus Michigan (1959 - 1960) gibt eine Prävalenz von 18 bekannten Diabetes-Fällen, bezogen auf 1 000 Personen zwischen 20 und 79 Jahren Lebensalter an. Bei dieser Studie neu entdeckte Fälle sind nicht angegeben (131).

Auch die National Health Examination Survey (1960 - 1962) bestätigt das Vorkommen von 18 Diabetesfällen auf 1 000 Personen. Hierbei ist anzumerken, daß Personen unter 18 Jahren von der Studie nicht erfaßt wurden (131).

Die Sudbury-Studie in Massachusetts von 1963 / 1964 untersuchte bei 77 % aller Einwohner der Gemeinde über 15 Jahren den postprandialen Blutzuckerwert. Bei erhöhtem oder suspektem BZ-Wert wurde ein Glukose-Toleranz-Test angeschlossen. Die Prävalenz bekannter Diabetiker in Sudbury lag bei 11 Fällen auf 1 000 Personen; die Anzahl neu entdeckter Fälle belief sich auf 8 bei 1 000 Personen (154).

Neben einer Häufigkeitszunahme des Diabetes mellitus mit ansteigendem Lebensalter (Jugendliche 0,06 - 0,2 %; 17 - 44 Jahre 1,7 %; 45 - 64 Jahre 4,3 %; $\geq$ 65 Jahre 7,9 % Diabetiker, bezogen auf Gesamtbevölkerung (51)) hat die Anzahl diagnostizierter Diabetesfälle generell ohne Zweifel zugenommen (150). Die Ansichten, ob es sich dabei um eine

echte Zunahme der Diabetes - Inzidenz oder aber nur um eine Zunahme der Prävalenz handelt, sind kontrovers. Tatsächlich sprechen neuere englische Studien für eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit; eine retrospektive schottische Studie über 2 505 Typ I - Diabetikerkinder bis 19 Jahren belegte einen Anstieg der Diabetes - Inzidenz von 10 Fällen auf 100 000 Kinder im Jahr 1968 auf 18 / 10 000 im Jahr 1976 (161).

Bezüglich der Mortalität der Diabetiker ist anzumerken, daß diese nach Einführung des Insulins drastisch abgenommen hat. Laut Untersuchungen der Joslin Clinic lag die mittlere Überlebensdauer nach Diagnosestellung bei 4,9 Jahren vor der Anwendung des exogenen Insulins; das mittlere Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes betrug 44,5 Jahre. In den 50er Jahren, also bei genereller therapeutischer Anwendung des Insulins, betrug die Überlebensdauer im Mittel 18,7 Jahre, die mittlere Lebenserwartung war 64,7 Jahre (40).

Auch heute liegt die Mortalität der Diabetiker über der der Gesamtbevölkerung, unabhängig von Geschlecht und Altersgruppierung (40).

Die Rolle des Diabetes als ursächlicher Faktor für eine Erblindung ist schwer einschätzbar, weil außer seinem direkten Einfluß über die diabetische Retinopathie und die diabetische Katarakt möglicherweise auch ein indirekter Einfluß bezüglich Infektionen und anderer Augenerkrankungen (z.B. Glaukom) hinzugerechnet werden muß.

1957 war der Diabetes mellitus die dritthäufigste Ursache für alle Erblindungen in den USA mit 8,4 %. 1962 waren 14,3 % aller Fälle von neu aufgetretener Blindheit in den USA und 18,8 % aller Fälle in New York auf einen Diabetes zurückzuführen (18).

Aus einer Statistik, die die Erblindungsursachen in England und Wales im Zeitraum von 1948 bis 1962 registrierte, geht hervor, daß die diabetische Retinopathie die dritthäufigste Erblindungsursache im Alter von 30 bis 49 Jahren darstellt, die zweithäufigste bei 50- bis 59-Jährigen und die häufigste bei 60- bis 69-Jährigen (18).

Eine Analyse der Erblindungsursachen in Kanada ergibt, daß der Diabetes mellitus als Ursache von 1954 bis 1965 deutlich zugenommen hat (131). In Abhängigkeit von der Diabetesdauer liegt die Erblindungsrate bei 0,1 - 2 % nach 10 Jahren, 30 Jahre nach Manifestation der Diabetes bei 1,6 - 7,0 % (99).

Wesentlich häufiger als eine Erblindung sind Sehstörungen unterschiedlichen Ausmaßes als Folge einer diabetischen Retinopathie. Bei einer Diabetesdauer von 5 Jahren erkranken ca. 25 - 30 % des Diabeteskollektivs an einer diabetischen Retinopathie; nach 10 Jahren sind es ca. 50 %, nach 25 - 30 Jahren 80 - 90 % (99), (194).

Alle diese Zahlen belegen die Bedeutung und Häufigkeit des Diabetes mellitus im allgemeinen sowie das Ausmaß der diabetischen Retinopathie als Begleit- und Folgeerkrankung im besonderen.

Ziel dieser Arbeit soll die Darstellung der ätiologisch bedeutsamen Faktoren für die Entwicklung und Progredienz der diabetischen Retinopathie in Form einer sichtenden und wertenden Literaturübersicht sein.

Um die Einflüsse der Grunderkrankung Diabetes mellitus besser der Pathogenese und Progredienz der diabetischen Retinopathie zuordnen zu können, soll ein Kapitel über Klassifikation, Pathogenese und typische Komplikationen des Diabetes vorangestellt werden.

2. Die Grunderkrankung Diabetes mellitus

2.1 Klassifikation

Von der WHO wurde 1980 eine neue Einteilung des Diabetes mellitus vorgeschlagen, die sich auf die Richtlinien der 'National Diabetes Data Group' von 1979 stützt. Diese Richtlinien wurden auch von der Europäischen Gesellschaft für Diabetologie (EASD = European Association for the Study of Diabetes) anerkannt. Diese neue Klassifikation entsprang einerseits den Wünschen nach einer einheitlichen Nomenklatur, nach allgemeingültigen Diagnosekriterien und einer verbindlichen Einteilung der Erkrankung, um damit möglichst einen internationalen Konsens herzustellen. Andererseits sollten Terminologie und Klassifikation des Diabetes dem heutigen Wissensstand über dieses heterogene Syndrom genügen, wobei insbesondere genetischen und immunologischen Erkenntnissen Bedeutung beigemessen wurde.

Entsprechend den Richtlinien der WHO wird der Diabetes mellitus unterteilt in: (101), (147), (211).

- Typ I - D.m. = insulinabhängiger Diabetes mellitus
(= insulin dependent d.m.)
= IDDM
- Typ II - D.m. = nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus
(= non-insulin-dependent d.m.)
= NIDDM
 - IIa ohne Übergewicht = nonobese NIDDM
 - IIb mit Übergewicht = obese NIDDM
- andere Typen von Diabetes mellitus
(früher bezeichnet als Sekundärer Diabetes):
 - pankreatopriver Diabetes mellitus
 - Diabetes bei Endokrinopathien
 - medikamentös oder chemisch induzierter Diabetes
 - Insulinrezeptor-Abnormitäten
 - gewisse (seltene) genetische Syndrome

Dem Diabetes mellitus werden gegenübergestellt:

- verminderte Glukosetoleranz
(= impaired glucose tolerance = IGT)
 - ohne Übergewicht
 - mit Übergewicht
 - IGT in Verbindung mit gewissen Bedingungen und Syndromen wie
 - Pankreaserkrankungen
 - endokrin bedingt
 - medikamentös oder chemisch induziert
 - Insulinrezeptor-Abnormitäten
 - gewisse genetische Syndrome
 - Schwangerschafts-Diabetes
(= gestational diabetes = GDM)
-

- frühere Abnormität der Glukosetoleranz
(= previous abnormality of glucose tolerance
= Prev AGT)
- potentielle Abnormität der Glukosetoleranz
(= potential abnormality of glucose tolerance
= Pot AGT)

Die beiden letztgenannten Gruppen zeigen sowohl normale Nüchternblutzuckerwerte als auch eine regelrechte Glukosetoleranz. Diese beiden Unterteilungen, die bisher als Prädiabetes und Potentieller Diabetes bezeichnet wurden, sind deshalb von der Einteilung des Diabetes mellitus abgetrennt.

Die bislang üblichen Begriffe des subklinischen, borderline, asymptomatischen, chemischen, latenten Diabetes oder Proto-diabetes wurden durch die Bezeichnungen 'verminderte oder gestörte Glukosetoleranz' oder 'impaired glucose tolerance' ersetzt.

Die zugrundeliegende Ansicht, daß der Begriff 'Diabetes' bei dieser Patientengruppe vermieden werden soll angesichts der mangelnden Bedrohlichkeit dieser Stoffwechselstörung, die zwar das Risiko eines manifesten Diabetes erhöht, aber nicht grundsätzlich als Vorstufe eines manifesten Diabetes anzusehen ist, ist besonders bei europäischen Diabetologen auf eine weit verbreitete Ablehnung gestoßen; die Bezeichnung 'verminderte Glukosetoleranz' konnte sich bislang nicht allgemein durchsetzen und die Synonyme 'latenter, chemischer oder subklinischer Diabetes mellitus' werden vielerorts weiter verwendet (166), (167).

Folgende klinische Charakteristika seien zu den beiden ersten Klassifikationstypen des Diabetes mellitus genannt (152):

Der Typ I-Diabetiker, der weniger als 10 % aller Diabetiker ausmacht, ist in seiner Lebensfähigkeit abhängig von exogen zugeführtem Insulin auf Grund des für ihn typischen endokrinen Insulinmangels. In der Mehrzahl der Fälle setzt die Erkrankung im Alter bis 20 Jahren (mit einem Durchschnittsalter von ca. 12 Jahren) akut ein, jedoch kann der Typ I-Diabetes in jedem Alter vorkommen. Eine jahreszeitliche Häufung des Krankheitsbeginns in Herbst und Winter wird im Gegensatz zum Typ II-Diabetes beobachtet (10), (24), (51), (73), (108), (169).

Der Typ II-Diabetiker - anteilmäßig mehr als 90 % - ist nicht insulinabhängig und neigt, im Gegensatz zum Typ I-Diabetes, nicht zur Ketose. Die Insulintherapie kann jedoch notwendig sein, und auch eine Ketose ist bei entsprechender Belastung nicht auszuschließen. Der Serum-Insulin-Spiegel kann normal, erhöht oder erniedrigt sein. Typischerweise setzt der Typ II - Diabetes erst nach dem Alter von 40 Jahren ein, jedoch kann er in allen Altersklassen vorkommen (10), (51), (152), (169).

2.2 Pathogenese

2.2.1 Pathogenese des Typ I-Diabetes

2.2.1.1 Genetische Faktoren

Bei der Frage nach der Pathogenese des Typ I-Diabetes mellitus stößt man auf endogene, d.h., genetische, und auf exogene Faktoren.

Es kann eine Assoziation zwischen HLA-Antigenen und Typ I-Diabetes festgestellt werden, so wie dies z.B. für das HLA-B27 und den Morbus Bechterew schon länger bekannt ist (73), (147).

Es stellt sich eine hochsignifikante positive Assoziation von HLA-DR3 mit der Diabetes-Erkrankung, sowie eine gleichartige Assoziation von Diabetes mellitus mit HLA-DR4 dar. Weil DR3 meist gekoppelt ist mit B8 und DR4 mit B15, spricht man von 'HLA-B8-DR3-assoziiertem-' und 'HLA-B15-DR4-assoziiertem Diabetes mellitus' (73), (101), (108).

Bei B8-DR3-Trägern oder Personen mit B15-DR4 ist das Auftreten eines insulinpflichtigen Diabetes etwa drei- bis fünfmal häufiger als in der Allgemeinpopulation (152).

Eine wesentlich größere Prävalenz des Diabetes mellitus trifft man bei Heterozygoten mit DR3 / DR4; diese Kombination erhöht das Erkrankungsrisiko auf das 20- bis 40-fache (18), (24).

Diese letzte Aussage impliziert, daß DR3 und DR4 jeweils das Risiko einer Diabetesmanifestation erhöhen, und zwar durch differente Mechanismen (24).

Andererseits findet sich eine hochsignifikante negative Assoziation zwischen HLA-DR2 (meist gekoppelt mit B7) und der Diabeteserkrankung. HLA-B7-DR2 ist gleichsam ein schützendes Antigen (73), (152).

Jedoch ist einerseits keine vollständige Übereinstimmung von HLA-DR3 bzw. HLA-DR4 zum Auftreten des Diabetes mellitus gegeben, andererseits findet man eine gewisse, wenn auch verminderte Erkrankungshäufigkeit trotz des Vorliegens von HLA-DR2.

Daraus kann als Annahme gefolgert werden, daß die Empfänglichkeit bzw. Nicht-Empfänglichkeit gegenüber dem Typ I - Diabetes nicht von den HLA-DR - Genen selbst bestimmt werden, sondern von einem HLA-DR - benachbarten Genort (73).

Tatsächlich zeigen Genprodukte der Genorte Pf, C'2 und C'4, die alle zwischen den Genorten DR und B lokalisiert sind, hohe Assoziationswerte zum Diabetes mellitus, doch liegen diese Werte nicht über den für HLA-DR gemessenen (73). Daraus wurde die Hypothese abgeleitet, daß Empfänglichkeit oder Resistenz für den Typ I - Diabetes von mehr als einem Genort des Chromosoms 6 determiniert werden.

Eine genetische Kopplung an Diabetes - Komplikationen, wie z.B. die proliferative Retinopathie, mit einer non-HLA-DR- Erbinheit ließe sich mit dieser Hypothese vereinen (73).

2.2.1.2 Immunologische Faktoren

Schon längere Zeit existieren Hinweise auf das Auftreten von Inselzell-Antikörpern bei Diabetikern, die i.S. einer polyendokrinen Autoimmunität auch andere endokrine Mangelsymptome aufweisen, wie z.B. Hyperthyreosen oder NNR-Insuffizienzen (24), (52), (167).

Erst in den letzten Jahren wurden auch ohne begleitende Polyendokrinopathie bei Insulinmangeldiabetikern Hinweise gefunden, die für einen Autoimmunprozeß, d.h., für eine Immunreaktion gegen körpereigene Proteine sprechen (167):

- Histopathologische Untersuchungen bei juvenilen Diabetikern belegen in einem hohen Prozentsatz (60 - 80 %) eine lymphozytäre Inselzellinfiltration während der beiden ersten Krankheitsmonate als Ausdruck einer immunologischen Reaktion (108).
- Je jünger die untersuchten Patienten sind und je kürzer die Zeitspanne zwischen Erkrankungsbeginn und Untersuchung ist, desto häufiger lassen sich lymphozytäre Infiltrationen auffinden. Eine Differenzierung zwischen B- oder T-Lymphozyten ist bisher nicht erfolgt (24).
- Es gelang die Identifizierung von humoralen Autoantikörpern gegen Zellen der Langerhansschen Inseln im Serum von frisch entdeckten Typ I-Diabetikern. Zum Zeitpunkt der Diagnose besitzen 60 - 90 % aller Diabetiker diese Antikörper, nach 2 Jahren nur noch 25 %, nach 10 - 20 Jahren noch 5 - 10 % (108).

Neben den zellulären Inselzell-Antikörpern, die sich im Leukozyten-Migrationstest darstellen, lassen sich zwei verschiedene humorale Antikörpertypen definieren (167):

- Der Inselzellantikörper (ICA = islet cell antibody), der der Immunglobulinklasse G angehört, reagiert mit einem bisher nicht näher indentifizierten Antigen aller Inselzellen, ist also nicht B-inselzellspezifisch. Seine Bedeutung für einen Autoimmunprozeß, der zum Insulinmangeldiabetiker führt, wird deshalb gering eingeschätzt.
- Der Inselzelloberflächenantikörper (ICSA = islet cell surface antibody) reagiert spezifisch mit antigenen Oberflächenstrukturen der B-Inselzellen (108).

Letztlich unklar ist jedoch die Ursache für die Entstehung der Antikörper.

In jedem Fall erscheint heute der Nachweis von Autoantikörpern gegen körpereigene Inselzellen als verlässlicher Indikator für den Nachweis eines Typ I-Diabetes.

Zusammenhänge zwischen immunologischen Faktoren und dem Auftreten einer diabetischen Retinopathie sind bislang nicht bekannt.

2.2.1.3 Virusgenese

Pädiater äußerten auf Grund von Einzel- und Zufallsbefunden schon seit Jahrzehnten die Möglichkeit einer infektiösen Diabetesätiologie (167).

Ausgehend von derartigen vereinzelt Fallbeschreibungen kommen folgende Viren für eine direkte oder indirekte B-Zellschädigung evtl. in Frage: Mumps-, Coxsackie B-, Encephalomyokarditis-, Röteln-, Masern-, Zytomegalie- und Influenzaviren (24), (73), (108), (166), (167).

2.2.2 Pathogenese des Typ II-Diabetes mellitus

Übergewicht und mangelnde körperliche Bewegung spielen beim Altersdiabetes sicherlich eine Hauptrolle als krankheitsmanifestierende exogene Faktoren; jedoch erkranken einerseits auch Normalgewichtige am Erwachsenen-Diabetes, andererseits bekommen auch Patienten mit Adipositas permagna keinen Typ II-Diabetes.

Wir verfügen z.Zt. keineswegs über ausreichende Kenntnisse bezüglich der Entstehung des nicht-insulinpflichtigen Erwachsenenidiabetes (24), (51), (60), (86).

Eine familiäre Häufung beim Typ II-Diabetes ist seit langem bekannt. Die Wahrscheinlichkeit, am Altersdiabetes zu erkranken, ist gegenüber der Gesamtpopulation größer, wenn

beide Eltern Diabetiker sind (152). Untersuchungen an ein-eiigen Zwillingen ergaben, daß beim Auftreten eines Alters-diabetes bei einem Zwilling in fast allen Fällen auch der andere Zwilling innerhalb weniger Jahre erkrankte (152).

Im Gegensatz zum Typ I-Diabetes sind beim Typ II-Diabetes keinerlei Präferenzen für bestimmte HLA-Allele erkennbar, d.h., es fanden sich keine Assoziationen zwischen dem Typ II-Diabetes und bestimmten HLA-Antigenen (73), (167).

Ebenso scheinen Viruserkrankungen und Autoimmunität keine Rolle zu spielen (108).

2.3 Typische Komplikationen des Diabetes mellitus

2.3.1 Nichtvaskuläre Komplikationen

Neben nicht-diabetesspezifischen Symptomen, wie Neigung zu Infekten und zu verzögerter Wundheilung, Furunkulosen, Mykosen und zum Pruritus, besonders dem Pruritus vaginalis, treten an diabetestypischen Komplikationen folgende Erkrankungen auf: diabetische Neuropathien, die ihre Erklärung nur zum Teil in einer Durchblutungsstörung der Vasa nervorum als Folge einer Mikroangiopathie finden, zum anderen Teil aber durch direkte metabolische Effekte hervorgerufen werden. Die diabetische Neuropathie schließt auch das autonome Nervensystem ein. Ferner ist an dieser Stelle die diabetische Fetopathie zu erwähnen, die nicht nur bei manifest erkrankten Müttern auftritt, sondern die auch bei Müttern mit verminderter Glukosetoleranz statistisch häufiger anzutreffen ist. Die diabetische Fettleber bzw. Leberverfettung ist Folge des Insulinmangels, bei dem es nach verstärkter Lipolyse zu einer vermehrten Resynthese von Triglyceriden in der Leber kommt. Als möglicherweise diabetesspezifische Hauterscheinung sei schließlich die Necrobiosis lipidica erwähnt (49), (137), (169).

Als nichtvaskuläre Augenveränderungen beim Diabetes mellitus werden als extraokuläre Erkrankungen aufgeführt: Blepharitiden und Hordeola und Xanthelasma, die beim Diabetes gehäuft auftreten, die orbitale Mucormykose, sowie Paresen der äußeren Augenmuskeln, die bedingt sind durch Schädigung der Kerngebiete und der peripheren Verläufe der Hirnnerven III und VI.

Eine Hyperglykämie der Tränenflüssigkeit ist wahrscheinliche Ursache für eine reduzierte Produktion von Tränenflüssigkeit und eine reduzierte Hornhautsensibilität (148).

Von den intraokulären nichtvaskulären Diabetesfolgen stehen die Linsentrübungen an erster Stelle. Neben der relativ seltenen spezifischen Cataracta diabetica, die vorwiegend im Jugend- und Kindesalter auftritt, entwickelt sich auch die gewöhnliche senile Katarakt bei Diabetikern vorzeitig (148).

Schließlich sollen transitorische Myopien, Glykogenablagerungen in das Irispigmentepithel (= Pigment epitheliopathia diabetica) und Melaninablagerungen auf Hornhautrück- und Irisvorderfläche sowie Linsenkapsel infolge von Pigmentfreisetzung aus dem Iris-Pigmentepithel erwähnt werden.

2.3.2 Makroangiopathie

Der Begriff 'diabetische Angiopathie' stammt aus den 50'ern Jahren, als man eine statistische Übereinstimmung vaskulärer Läsionen an Auge, Niere, Herz und Extremitäten nach längerer Diabetesdauer fand. Im gleichen Sinn wurde der Begriff 'long-term diabetic syndrome' benutzt (81).

Heute weiß man, daß die diabetische Angiopathie generalisiert im Organismus auftritt; charakteristische Veränderungen wurden beschrieben an Retina, Niere, Herz, Gehirn, peripherem

Nervensystem, Muskel, Haut, Innenohr, Magen, Darm, Pankreas, Leber, Plazenta, usw. (40), (51), (86), (165), (169).

LUNDBAEK unterschied 1957 die rein diabetische Angiopathie in Form der Retinopathie und Glomerulosklerose, die nicht an bestimmte Altersgruppen gebunden und spezifisch für den Diabetes mellitus ist. Dem stellte er Gefäßleiden gemischter Natur gegenüber, die altersabhängig wie beim Nicht-Diabetiker, jedoch beim Zuckerkranken gehäuft vorkommen. Diese in der histopathologischen Form der Atherosklerose und Mediasklerose auftretenden Gefäßveränderungen besitzen somit den Charakter einer unspezifischen Alterskrankheit (34).

PANZRAM und PENSE (162) untersuchten 180 Diabetiker mit einer Diabetesdauer von mehr als 20 Jahren. Die Güte der Stoffwechseleinstellung zeigte keinen Zusammenhang zu den verschiedenen Schweregraden der Makroangiopathie, d.h., leichte und schwere Grade der Makroangiopathie waren gleichmäßig auf Diabetiker mit guter und schlechter Diabeteseinstellung verteilt.

In die gleiche Richtung gehen Untersuchungen der Schwabinger Studie (93), die die mittleren Blutzuckerwerte nicht als kardiovaskulären Risikofaktor werten konnten.

2.3.3 Diabetische Mikroangiopathien

Der Begriff 'diabetische Angiopathie' wird uneinheitlich benutzt. Auf der einen Seite werden extremerweise alle Gefäßabnormitäten, die bei einem Diabetiker gefunden werden, als 'diabetische Angiopathie' bezeichnet, auf der anderen Seite wird diese Bezeichnung reserviert für die Gefäßläsionen, die man als diabetesspezifisch ansieht, d.h., die nur bei Diabetikern auftreten.

Typischerweise werden vier diabetische Mikroangiopathievorkommen angegeben; diese zeichnen sich alle durch ihre klinische Relevanz aus:

- a) diabetische Retinopathie
 - b) diabetische Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson)
 - c) diabetische Gangrän
 - d) diabetische Neuropathie
- (10), (52), (86), (137), (185), (203)

Für die beiden letztgenannten Punkte wird jedoch nicht ausschließlich eine mikroangiopathische Ursache angenommen; vielmehr ist die diabetische Gangrän teilweise auch durch chronische arterielle Verschlüsse bedingt; für die Entstehung der diabetischen Neuropathie spielen auch direkte metabolische Effekte eine Rolle (51), (137), (169). Im vorangegangenen Kapitel wurde geschildert, daß die diabetische Mikroangiopathie keineswegs isoliert, sondern vielmehr generalisiert im Organismus auftritt.

3. Diabetische Retinopathie

3.1 Klassifikation

Die Klassifikation der diabetischen Retinopathie wird der Übersichtlichkeit wegen in tabellarischer Form dargestellt. (119)

I. Präretinopathie

Subklinische funktionelle Störung der Mikrozirkulation mit

- a) Störung der Blut-Retina-Schranke
- b) Dilatation der Kapillaren und postkapillaren Venolen
- c) Basalmembranveränderungen (an Netzhaut, Muskelgefäßen und übrigen Gefäßen)

II. Hintergrundretinopathie

Mikroaneurysmen
punktförmige Blutungen
harte Exsudate
Makulaödem

intraretinale
Phase

III. Präproliferative Phase

Anomalie der Venen
cotton-wool-Herde
intraretinale mikrovaskuläre Anomalien
ausgedehnte Blutungen

extraretinale IV. Proliferative Phase
Phase

NVD (new vessels at disc)

NVE (new vessels elsewhere)

Rubeosis iridis

Fibrozelluläre und vaskuläre Prolifera-
tionen mit und ohne Traktionsablatio

Glaskörpereinblutungen

3.2 Häufigkeit der Retinopathie und ihrer Stadien
sowie Häufigkeit einer Progredienz

Die Prävalenz der diabetischen Retinopathie wird mit etwa einem Drittel aller diabetischen Patienten angegeben. ESMANN und LUNDBAEK fanden eine Retinopathie in 32 % aller ihrer Diabetiker in einem nichtselektierten Krankengut (97).

Jedoch besagt eine Gesamtprävalenz nichts über die Höhe des Erkrankungsrisikos und nichts über das Risiko einer Progredienz.

Nahezu allgemein akzeptierte Meinung ist, daß die Häufigkeit der diabetischen Retinopathie sowie das Fortschreiten in verschiedene Stadien abhängig ist von der Dauer der Erkrankung (18), (170), (206), (209). Ob eine unterschiedliche Inzidenz der diabetischen Retinopathie bei Typ I- oder Typ II-Diabetes besteht, erscheint bislang ungeklärt zu sein.

Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß bekannte Krankheitsdauer und tatsächliche Dauer nicht identisch sein müssen. Gravierend ist diese mögliche Differenz insbesondere beim nichtinsulinpflichtigen Erwachsenenenddiabetes, dem vor der Diagnosestellung ein mehr oder weniger langes unerkannt-

tes Krankheitsstadium vorangegangen sein kann (14), (17), (206), (209).

ESMANN und Mitarbeiter stellten in einer Serie von 652 Patienten die Inzidenz der diabetischen Retinopathie der bekannten Dauer der diabetischen Erkrankung entgegen: (58).

Während der ersten 4 Jahre des Diabetes lag eine diabetische Retinopathie in 7 % aller Fälle vor; nahezu alle dieser Fälle waren jedoch Altersdiabetiker, bei denen evtl. wegen der milden Verlaufsform ein Beginn der Diabetesmanifestation nicht mit Sicherheit zu bestimmen war.

Andere Veröffentlichungen, bei deren Fällen ein exakter Erkrankungsbeginn bekannt ist, geben die Prävalenz der diabetischen Retinopathie nahe Null im genannten Bereich bis zum 4. Jahr der Krankheit an (97).

Verfolgt man die Esmann'sche Studie weiter, so nimmt die Inzidenz der Retinopathie mit der Dauer des Diabetes zu. Für einen Diabetes zwischen 5 und 9 Jahren wird ein Zugang an neuentdeckten Augenhintergrundveränderungen von ca. 25 % angegeben; bei 10 - 14 Jahren sind es knapp über 50 %, bei 15 - 19 Jahren mehr als 80 %. Ein Zugangsmaximum wird bei 20 - 24 Krankheitsjahren mit über 95 % festgestellt. Nach mehr als 25 Jahren nimmt die Inzidenz wieder ab auf ca. 80 %. Eine Aufteilung in Retinopathiestadien wurde hierbei nicht getroffen.

LUNDBAEK gab in der Aarhusstudie (1953) über Langzeitdiabetiker eine Prävalenz der diabetischen Retinopathie von 80 % bei Patienten mit einer Diabetesdauer von 15 - 20 Jahren an. Spätere Verlaufsstudien des gleichen Patientenkollektivs belegten eine Retinopathiehäufigkeit von 93 % nach 27 - 37 Jahren Krankheitsdauer (97).

In der gleichen Studie wurde die Häufigkeit einer proliferativen Retinopathie mit 8 % angegeben bei einer Diabetesdauer von 15 - 25 Jahren; bei dem gleichen Patienten-gut waren es 17 % nach 27 - 37 Jahren.

CAIRD und GARRETT (1963) (25) haben die Auswirkungen der diabetischen Augenhintergrundveränderungen im Prozent der Sehschärfe in Relation gesetzt zur Dauer der diabetischen Erkrankung. Dabei wurde das Gesamtkollektiv in drei Altersklassen aufgeteilt, die sich nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung orientierten.

Dabei scheint die Prognose bei älteren Patienten schlechter zu sein als bei jüngeren, das heißt, die Abnahme der Sehschärfe innerhalb eines definierten Zeitraums ist bei älteren Diabetikern beschleunigt gegenüber jüngeren Patienten. Eine 30%ige Virusminderung pro Jahr wird bei älteren Patienten (> 60 Jahre) angegeben, gegenüber 5,6 % Minderung bei jüngeren Patienten (< 40 Jahre).

Die Entwicklung der diabetischen Retinopathie variiert von Einzelfall zu Einzelfall innerhalb extremer Grenzen; die oben wiedergegebenen Werte sind selbstverständlich statistische Mittel, die nichts über eine individuelle Prognose aussagen können. In einigen Fällen scheint die Entwicklung der diabetischen Retinopathie von Anfang an einen rasch progredienten malignen Verlauf zu nehmen; innerhalb weniger Jahre nach Auftreten der ersten Veränderungen ist der AHG derartig verändert, daß es zur Erblindung kommt. Mehrfach wurde beschrieben, daß Retinopathien bereits bei der Diagnose des Diabetes mellitus vorlagen (71), (123), (126). Meist handelte es sich bei den Fundusveränderungen um diskrete, nicht-proliferative Retinopathien; die Diabeteserkrankung lag größtenteils als milder Altersdiabetes mit ungewissem Erkrankungszeitpunkt vor. Der prozentuale Anteil derjenigen

Diabetiker, die bei Diagnosestellung eine diabetische Retinopathie aufwiesen im Vergleich zur Gesamtzahl aller neu-entdeckter Diabetiker wird mit 4 - 7,5 % beziffert (123).

Proliferative Retinopathien zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose oder zumindest kurz danach sind selten beschrieben. Diese Einzelfälle haben jedoch immer wieder Anlaß dazu gegeben, über eine mögliche Eigenständigkeit der diabetischen Retinopathie, besonders der proliferativen Form, zu spekulieren.

GERKE und MEYER-SCHWICKERATH (71) berichteten über 5 Patienten bei denen eine proliferative Retinopathie den Anlaß gab, gezielt nach einem bisher nicht bekannten Diabetes zu fahnden. Bei 3 weiteren Patienten lagen wenige Monate nach der Diagnosestellung schon ausgeprägte proliferative Augenhintergrundveränderungen vor. Obwohl alle 8 Patienten einen nicht-insulinabhängigen Typ II - Diabetes aufwiesen, bei dem der Zeitpunkt der manifesten Erkrankung nicht verläßlich angegeben werden kann, bot der ophthalmoskopische Befund bei allen acht Patienten insofern eine Besonderheit, als nicht-proliferative Veränderungen, die typisch für den Erwachsenen-diabetes sind, erstaunlich gering vorhanden waren. Andererseits zeigten die Ophthalmoskopien zum Teil massive Gefäßproliferationen.

Diese Diskrepanz spräche für eine eigenständige Entwicklung der proliferativen diabetischen Retinopathie, unabhängig von der aktuellen Stoffwechsellage.

Im Gegensatz zu den geschilderten, anscheinend rasch progredient verlaufenden Einzelbeispielen sind andere Fälle mit extrem langsamem Retinopathieverlauf und äußerst geringgradigen Verschlechterungen während eines Beobachtungszeitraums von 10 bis 20 Jahren verfolgt worden (126)

3.3 Korrelation zwischen Grunderkrankung und Retinopathie

Erstaunlicherweise gibt es kaum Veröffentlichungen zum Problem der Assoziation des Diabetes-Typs zu den verschiedenen Formen der diabetischen Retinopathie.

KOHNER (1977) ("Diabetic retinopathy", (106)) mutmaßt eine Korrelation zwischen proliferativer Retinopathie und juvenilem Diabetes sowie zwischen diabetischer Makulopathie und Erwachsenenenddiabetes. Eine Fallzahl wird in der genannten Quelle nicht angegeben.

BODANSKY, CUDWORTH u.a. (14) unterzogen 100 Diabetiker mit deutlicher diabetischer Retinopathie einer detaillierten Studie, wobei das Patientengut in Typ I - Diabetes mellitus (57 Patienten) und Typ II - Diabetes mellitus (43 Patienten) aufgeteilt war.

Der Grad der Retinopathie wurde unterteilt in (a) proliferative Retinopathie, (b) diabetische Maculopathie, (c) schwere und ausgedehnte diabetische Hintergrundretinopathie. Im Text finden sich keine weiteren Angaben zur Definition dieser Einteilung. Die Ergebnisse bestätigen die von KOHNER angegebene Korrelation zwischen Typ I - Diabetes und proliferativer Retinopathie sowie Typ II - Diabetes und diabetischer Makulopathie.

Eine festgestellte kürzere Zeitspanne zwischen Diagnosestellung des Diabetes und dem Auftreten der Augenhintergrundveränderungen beim Typ II - Diabetes wird von den Autoren auch dahingehend gedeutet, daß bei den nicht-insulinpflichtigen Diabetikern mit milderem Krankheitsverlauf als beim insulinpflichtigen Diabetes wahrscheinlich eine längere unerkannte Diabetesphase vor der Diagnose vorangegangen war.

Da die diabetische Retinopathie, wie bereits geschildert, in einem gewissen Prozentsatz aller Diabeteserkrankungen nicht auftritt, und weil eine aufgetretene Retinopathie in Einzelbeispielen extrem unterschiedliche Verläufe aufweist, müssen zusätzliche Faktoren zu der Grunderkrankung Diabetes mellitus für die Ausprägung und Progredienz der diabetischen Retinopathie eine Rolle spielen.

Im Folgenden werden die Faktoren, die für die Entstehung und Ausprägung der Retinopathie bedeutungsvoll sind, referiert.

4. Ätiologische Faktoren für die Entstehung der diabetischen Retinopathie

4.1. Genetische Faktoren (HLA-Konstellation)

1968 veröffentlichte SIPERSTEIN (186) eine Studie, derzufolge diabetes-typische vaskuläre Läsionen alleine genetisch determiniert seien, unabhängig von der Kohlenhydrat-Stoffwechselstörung. SIPERSTEIN maß die Basalmembrandicke von Muskelkapillaren bei 50 stoffwechselgesunden Personen, 30 (genetisch determinierten) Prädiabetikern und 51 manifesten Diabetikern.

SIPERSTEIN fand eine Verdickung der Basalmembran auf das Doppelte der Norm bei 98 % aller manifester Diabetiker, unabhängig von Alter und Gewicht des Patienten, Schweregrad und Dauer des Diabetes. Darüberhinaus fand er eine Basalmembranverdickung bei 50 % der (nicht-hyperglykämischen) Prädiabetiker.

Basalmembranverdickungen ließen sich schließlich nicht konstant nachweisen bei (z.T. schweren) Hyperglykämien, die nicht auf einem "genetischen Diabetes" beruhten.

Daraus folgert SIPERSTEIN, daß die Basalmembranverdickung als die offensichtliche Läsion der Kapillaren bei der diabetischen Angiopathie charakteristisch ist für den genetisch determinierten Diabetes mellitus. Dabei entwickelt sich die diabetische Angiopathie unabhängig von der Kohlenhydrat-Stoffwechselstörung, d.h., die Hyperglykämie kommt als verantwortlicher Faktor nicht in Betracht.

Den hier wiedergegebenen Untersuchungsergebnissen von SIPERSTEIN ist auf Grund methodischer Bedenken und anders lautender Untersuchungsergebnisse widersprochen worden (29). Weiteres siehe 4.7.1.

Zur weiteren Abklärung der Frage, ob genetische Faktoren an der Entstehung einer diabetischen Gefäßläsion beteiligt sind, dienen weitere Beobachtungen, ob eine diabetische Angiopathie auch im Gefolge eines sekundären, nicht-genetisch bedingten Diabetes auftritt.

10 Patienten sind in der Literatur beschrieben, die nach totaler Pankreatektomie länger als 5 Jahre überlebten und die in folgender Weise untersucht wurden (34).

Bei 8 der 10 Patienten zeigten sich weder Augenhintergrundveränderungen noch klinische Hinweise auf eine Nephropathie. Bei 2 Fällen trat jedoch eine typische diabetische Mikroangiopathie auf: BURTON (1957) schildert den Fall eines Patienten, der im Alter von 36 Jahren pankreatektomiert wurde. Seine Familienanamnese war negativ bezüglich Diabeteserkrankungen. 2 Jahre nach der Operation fanden sich bei dem Patienten punktförmige Retinablutungen, 9 Jahre post op. das Bild einer mittelgradigen diabetischen Retinopathie. (24).

Ein zweiter Fall wird von DOYLE (1964) beschrieben, wobei die Pankreatektomie bei dem Patienten im Alter von 29 Jahren durchgeführt wurde. Auch hier war die Familienanamnese negativ: 27 untersuchte Familienmitglieder wiesen einen normalen oralen Glukosetoleranztest auf. 11 Jahre nach der Operation bestand bei dem Patienten eine typische diabetische Retinopathie mit Hämorrhagien, Exsudaten und Mikroaneurysmen. Histologisch ließ sich eine diabetische Glomerulosklerose sichern; zusätzlich bestand eine diabetische Polyneuropathie. (46).

Als Folgerung dieser Einzelbeispiele kann angenommen werden, daß die diabetische Angiopathie zumindest auch durch die diabetische Stoffwechsellaage selbst verursacht wird. Einer

evtl. genetischen Determinierung wird hierdurch nicht widersprochen.

Hilfreich bei der Frage, ob genetische Faktoren für die Entwicklung der diabetestypischen Mikroangiopathie verantwortlich bzw. mitverantwortlich sind, ist wiederum die Assoziation zwischen Histokompatibilitätsantigenen und Retinopathie. Die Ergebnisse dieser Forschungsrichtung erscheinen vielversprechend, sind aber bislang noch keineswegs einheitlich.

Bei einer Gegenüberstellung von 133 Patienten mit lange bestehendem insulinabhängigem Typ I-Diabetes und mittels Fundusskopie und Fluoreszenz-Angiographie nachgewiesener diabetischer Retinopathie im Vergleich zu 41 Diabetikern vergleichbaren Alters und vergleichbarer Diabetesdauer, jedoch ohne diabetische Retinopathie, fanden BODANSKY und Mitarbeiter 1982 (15) keine Beziehung zwischen genetischen Faktoren des HLA-Systems und einer Prädisposition für diabetesspezifische Komplikationen.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit der von BRADLEY und RAMOS (18) getroffenen Beobachtung, daß die Häufigkeit der proliferativen Retinopathie bei nahen Verwandten von Diabetikern gleich hoch war wie in der Gesamtbevölkerung. Auch hierdurch wird eine genetische Determinierung eher unwahrscheinlich.

Demgegenüber fand STANOL (192) bei 124 Typ I-Diabetikern mit mehr als 10jähriger Diabetesdauer ein gehäuftes HLA-B8-Vorkommen bei Patienten mit fortgeschrittener background-Retinopathie (retinale Blutungen und Exsudate). Gleichzeitig war das Auftreten von HLA-B18 signifikant vermindert. Demnach wäre die Hintergrundretinopathie positiv assoziiert mit HLA-B8, während Diabetiker mit dem HL-Antigen B18 relativ geschützt erscheinen.

Bei Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie fand STANDL keine statistischen Unterschiede bezüglich HL-Antigenen zu Patienten ohne proliferative Retinopathie oder nur geringfügiger Retinopathie.

GRAY und Mitarbeiter (76) gaben zwar bei 112 untersuchten Typ I-Diabetikern ein selteneres Vorkommen von HLA-B7 bei Retinopathiepatienten an, jedoch beeinflussten andere Variablen diese Statistik: bei der Gruppe der Retinopathie-Diabetiker lagen postprandiale Glucose-Spiegel und HbA_{1c} Konzentrationen höher als bei der Gruppe ohne Augenhintergrund-Veränderungen.

Mehrere andere Studien belegten ein vermindertes HLA-B18-Vorkommen bei Patienten mit proliferativer Retinopathie. Hierbei sind Hinweise auf eine länger erhaltene endogene Insulinsekretion bei HLA-B18 - Diabetikern interessant: ein relatives Geschütztsein von HLA-B18 - Diabetikern könnte somit auch eine Erklärung in der besseren Stoffwechsellaage haben, wobei hier der metabolische vom genetischen Faktor abhängig wäre (zitiert nach (192)).

4.2 Dauer der Grunderkrankung

Von allen Risikofaktoren, die bezüglich ihrer möglichen Auswirkungen auf die Entwicklung der diabetischen Retinopathie untersucht wurden, ist die Dauer des Diabetes der in zahllosen Studien am besten gesicherte Faktor.

Entsprechende Studienergebnisse wurden bereits unter 3.2 wiedergegeben. Gleichzeitig wurde auch auf das Problem der Differenz zwischen tatsächlicher und bekannter Dauer der Grunderkrankung eingegangen. Diese Möglichkeit eines längere Zeit bestehenden unentdeckten Diabetes, sozusagen eines 'okkulten Diabetes', wird in den wenigsten Veröffentlichungen berücksichtigt.

Ein weiteres statistisches Problem bei der Interpretation epidemiologischer Arbeiten sei hier genannt: Niemals kann die Dauer der Grunderkrankung als Faktor isoliert betrachtet und gewertet werden; immer sind mit längerer Diabetesdauer zumindest auch häufigere Zustände der Hyperglykämie vergesellschaftet. Weiterhin fließen in viele Studien Faktoren wie Alter, Blutdruck und Übergewicht unberücksichtigt ein, die einerseits untereinander korrelieren, von denen andererseits jeder einzelne einen eigenständigen Faktor für die Entwicklung der Retinopathie darstellen könnte.

Außer den bereits angeführten Ergebnissen von ESMANN und LUNDBAEK (58) (Kapitel 3.2) sei hier die Studie von NILSSON (151 (1967) genannt, die außer einer recht großen Patientenzahl auch systematische Messungen mehrerer anderer Variablen aufweist: Bei einer Diabetesdauer von weniger als acht Jahren wiesen nur 7,3 % von insgesamt 483 Diabetikern eine Retinopathie auf; bei einer Erkrankungsdauer von 8 bis 15 Jahren betrug die Prävalenz 35,1 %, während 81,3 % aller Diabetiker mit länger bestehender Erkrankung eine Retinopathie hatten. Die Inzidenz war konstant bis zum 18. Jahr der Diabetes-Dauer, anschließend erfolgte eine Inzidenzabnahme. Diese Abnahme bedingte ein Plateau in der Prävalenz zwischen dem 20. und 30. Jahr. Ein Plateau bzw. ein späterer Rückgang der Prävalenz wird einerseits zurückgeführt auf die Abnahme der Inzidenz, andererseits auch auf die hohe Sterberate der Patienten mit Retinopathie.

Auch die prospektive umfangreiche Studie von PIRART (1978) (141), (142); auf die in Kapitel 4.5.1 näher eingegangen wird, belegt in eindrucksvoller Weise die Inzidenz und Prävalenz der diabetischen Mikroangiopathie als Funktion der bekannten Diabetesdauer.

Übereinstimmend mit NILLSON (151) und ESMANN (58) (s. Kap. 3.2) berichten auch WEST und Mitarbeiter (209) in einer äußerst umfangreichen Studie über eine Zunahme der diabetischen Retinopathie bis zum 17. Jahr der Diabetes-erkrankung; später finden auch sie eine Inzidenzabnahme. Auch sie erklären diesen Rückgang mit der exzessiven Sterberate der Retinopathiepazienten, ferner postulieren sie eine ungewöhnliche Resistenz gegen Mikroangiopathie bei einer Minorität von Diabetikern.

Grundsätzlich nennt aber auch diese Studie an 973 Diabetikern die Dauer des Diabetes mellitus als den einflußreichsten Risikofaktor für die Retinopathie.

Am Eindruckvollsten belegt die von JARRETT und KEEN (96) referierte WHO-Studie eine direkte Relation zwischen Prävalenz der Retinopathie und bekannter Diabetesdauer bis 20 Jahren. Sie weist zwar erhebliche regionale Unterschiede auf, jedoch besteht die genannte Relation in jedem der 14 teilnehmenden Studienzentren.

4.3 Immunologische Faktoren

Die Hypothese einer immunologischen Pathogenese der diabetischen Mikroangiopathie, die sich auf den Nachweis von Immunglobulinen und Komplement in der Basalmembran stützte, ist durch mehrere Untersuchungen wesentlich entkräftet worden. Einmal sprechen Untersuchungen von WESTBERG und MICHAEL (1973) (210), daß sich die Immunglobuline neben anderen Proteinen als den eigentlichen Proteinen der Basalmembran ablagern gegen einen immunologischen Prozeß im Sinn einer Vasculitis. Diese Immunglobulinablagerung wird vielmehr als bedingt durch eine Strukturänderung der Basalmembran oder des Mesangium angesehen (210).

Außerdem zeigten die aus der diabetischen Basalmembran ausgewaschenen Immunglobuline keine Reaktion gegen normale Basalmembranen (190).

Zum anderen konnten in der bereits unter 4.1 erwähnten Arbeit von BODANSKY und Mitarbeitern (1982) () keine immunologischen Ursachen für die diabetische Retinopathie nachgewiesen werden.

Zwar wurden bei Patienten mit proliferativer diabetische Retinopathie erhöhte Meßwerte für zirkulierende Immunkomplexe ermittelt, jedoch ließ sich in detaillierten Zellantikörper-Untersuchungen ausschließen, daß diese Immunkomplexe Antiinsulin, antinukleäre oder organspezifische Antikörper enthielten.

Die in dieser Studie beobachteten erhöhten zirkulierenden Immunkomplexe werden als sekundäre Phänomene gedeutet, die auf disseminierte Gewebeschäden bei lange bestehendem Diabetes mellitus zurückgehen.

4.4 Endokrine Faktoren

4.4.1 Insulin

Es ist z.Zt. nicht bekannt, ob Insulin ein Risikofaktor für die diabetische Mikroangiopathie darstellt.

VERDONK (1975) (201) fand das Vorkommen einer Mikroangiopathie bei insulintherapierten Diabetikern häufiger (18 von 70 Patienten) als bei Diabetikern, die kein exogenes Insulin zuführten (2 von 56 Patienten). Diese Ergebnisse berücksichtigten jedoch nicht Variable wie Krankheitsdauer und Ausmaß der Hyperglykämie.

Trotzdem wurden aus diesen und anderen Beobachtungen die

Möglichkeit abgeleitet, daß exzessive Insulinspiegel eine Retinopathie begünstigten.

Andere Überlegungen sprechen gegen diese Möglichkeit:

Übergewichtige Nichtdiabetiker weisen sehr hohe Insulinspiegel auf, entwickeln jedoch keine Retinopathie. Auch weisen gerade nicht-insulinpflichtige Diabetiker im Stadium der Sekretionsstarre dauerhaft hohe Insulinspiegel auf (52), (166). Außerdem ist die Retinopathie häufig anzutreffen beim sekundären Diabetes infolge einer Pankreatopathie, also bei besonders niedrigen Insulinplasmaspiegeln (34), (69), (190). Theoretisch denkbar wäre eine ähnlich stimulierende Auswirkung des Insulins auf die Gefäßneubildung bei der proliferativen Retinopathie bzw. auf eine Bindegewebseinsprossung, wie sie bezüglich der Proliferation der glatten Muskelzellen bei der Arteriosklerose angenommen wird (41), (109).

In der University Group Study (1970) (200) konnte kein Hinweis darauf gefunden werden, daß die Insulintherapie eine Retinopathie fördert oder vor einer solchen schützt.

4.4.2 Glukagon

Glukagon ist ein aus 29 Aminosäuren aufgebauten Protein mit einem Molekulargewicht von 3.485, das aus den A-Zellen der Langerhans'schen Inselzellen stammt.

Bewirkt wird durch Glukagon eine hepatische Glykogenolyse, außerdem stimuliert es die hepatische Glukoneogenese - beides mit dem Effekt einer glukagonbedingten Hyperglykämie. Die physiologische Bedeutung besteht darin, je nach Bedarf und augenblicklicher Stoffwechselsituation Energie für den Organismus zur Verfügung zu stellen. Hierbei besteht physiologischerweise ein abgestimmter Synergismus zwischen Glukagon, STH, Cortisol und Insulin (21).

Es ist darüber spekuliert worden, ob die Glukagonbildung durch hypophysäres Wachstumshormon = STH stimuliert wird. Beweise beim Menschen konnten bislang nicht erbracht werden, wenngleich Hypophysektomien bei Meerschweinchen und Ratten zu einer Degeneration der pankreatischen A-Zellen führten FERNER (61).

Beim Diabetes mellitus liegt ein erhöhter Glukagon / Insulin-Quotient vor; offenbar sind dabei sowohl A- als auch B-Zellen betroffen. Man findet einen gestörten Regelkreis, d.h., die Glukagonabgabe wird bei erhöhtem Blutzuckerspiegel nicht entsprechend gedrosselt (UNGER 199).

Das Phänomen des erhöhten Glukagonspiegels regte deshalb zu Spekulationen darüber an, daß Glukagon möglicherweise an der Entstehung der diabetischen Mikroangiopathie ursächlich beteiligt sein könnte. Entsprechende Beweise sind nie erbracht worden; vielmehr sieht man heute den erhöhten Glukagonspiegel beim Diabetiker als sekundäres Phänomen, zumal sich die Glukagonkonzentration normalisieren läßt durch einen Ausgleich der Kohlenhydratstoffwechsellaage (166).

4.4.3 Wachstumshormon STH, Somatomedine

STH aus dem Hypophysenvorderlappen, ein Polypeptid aus 191 Aminosäuren, stimuliert das Wachstum allgemein, und zwar nicht direkt, sondern indirekt über die Bildung wachstumsfördernder Faktoren, sogenannter Somatomedine.

Die Somatomedine wirken am Fettgewebe und an der Leber insulinähnlich; übereinstimmende Untersuchungen zeigten, daß ein beträchtlicher Anteil der insulinähnlichen Aktivität des Serums, die nicht mit Antikörpern gegen Insulin zu unterdrücken ist (= non suppressible insulinlike activity, NSILA), den Somatomedinen sehr ähnlich, wenn nicht identisch ist (163).

Über eine Bedeutung der Somatomedine und somit auch des STH auf die Ausbildung einer diabetischen Retinopathie, insbesondere der proliferativen Retinopathie, könnte an dieser Stelle in Analogie zur Proliferationswirkung auf die glatten Muskelzellen bei der Arteriosklerose (41) spekuliert werden.

Die Sekretion des Wachstumshormons in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel untersteht der Kontrolle eines glukose-sensiblen Mechanismus, der im Hypothalamus oder im Hypophysenvorderlappen zu vermuten ist. Entsprechend Versuchen von PFEIFFER (164) ist STH selbst nicht hypoglykämisch, bewirkt jedoch eine Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion und eine Aktivierung von peripher vorhandenen Insulinmengen, evtl. aus der Leber.

Seit langem wird die Möglichkeit einer Überproduktion von Wachstumshormon als Ursache des Diabetes mellitus diskutiert, evtl. über eine Erschöpfung der Inselzellen (128).

Tatsächlich weicht der Tages-STH-Plasmaspiegel besonders bei jugendlichen Diabetikern erheblich von der Norm ab. LUNDBAEK gibt an, daß der durchschnittliche Spiegel ca. 3mal so hoch ist wie bei Nicht-Diabetikern; dabei schwanken die individuellen Werte erheblich.

Andererseits konnte eine extrem gute Stoffwechseleinstellung zu einer Milderung der STH-Plasmawerte und sogar zu einer Normalisierung führen. Somit beweist sich der erhöhte STH-Spiegel bei Diabetikern als sekundäres Phänomen, nicht als Ursache der Stoffwechselstörung (124).

Bestehen bleibt jedoch die Frage, ob die diabetische Mikroangiopathie durch einen erhöhten STH-Spiegel bedingt oder mitbedingt sein kann.

Für die Bedeutung des überhöhten Wachstumshormonspiegels bezüglich der Entwicklung der diabetischen Retinopathie wurden folgende Beobachtungen angeführt: a) günstige Auswirkungen einer spontanen Hypophysenapoplexie (172); b) Besserung der Retinopathie, besonders der proliferativen Retinopathie, nach Hypophysektomie (65) (121); c) Induzierbarkeit der Retinopathie durch Gabe von STH im Tierversuch (55) d) Fehlen einer Retinopathie bei diabetischen STH-Mangel-Zwergen (141).

So untersuchte MERIMEE 31 STH-Mangel-Zwerge im Abstand von 10 - 12 Jahren. Trotz verschlechterter Glukosetoleranz gegenüber der Ausgangsuntersuchung und sonstiger Ähnlichkeiten zu diabetischen Patienten hinsichtlich der Stoffwechsellaage, waren bei keinem der 31 untersuchten Patienten Zeichen einer diabetischen Mikroangiopathie nachweisbar.

Gegen einen Einfluß der erhöhten STH-Serumkonzentration auf die diabetische Mikroangiopathie sprechen zum einen die Beobachtungen, daß nicht-diabetische Akromegalie-Patienten mit extrem und dauerhaft erhöhtem STH-Spiegel nicht an einer Mikroangiopathie erkranken; zum anderen zeigen die STH-Spiegel bei deutlicher Abhängigkeit vom metabolischen Zustand des Patienten keine Korrelation zum Schweregrad der diabetischen Retinopathie (203).

WALDHÄUSL (203) fand, daß Patienten mit einer diabetischen Retinopathie unabhängig vom Grad der Fundusveränderung mit einer verminderten Ausschüttung von STH gegenüber einer stoffwechselgesunden Kontrollgruppe auf körperliche Belastung reagierten, wenn der basale Blutzuckerwert unter 160 mg% lag; bei instabiler Stoffwechselsituation mit basal erhöhten Blutzuckerwerten kam es zu einer vermehrten Ausschüttung von STH. In dieser Untersuchung fand sich keine Korrelation zwischen dem Stadium der Augenhintergrundveränderung und dem

STH-Basalwert bzw. der STH-Ausschüttung bei körperlicher Belastung.

DITZEL (43) diskutiert, daß der erhöhte STH-Spiegel über eine Grundumsatzerhöhung aller Zellen (Mit-)Ursache für den erhöhten Sauerstoffverbrauch bei Diabetikern ist.

Dieser Sauerstoffmehrbedarf des Diabetikers, dessen Ursache letztlich nicht vollständig erklärt ist, bildet einen wichtigen Faktor für das Mißverhältnis von Sauerstoff-Angebot und -Bedarf im Gewebe. Entsprechend der Hypoxie-Theorie, die unter 4.6.1 dargestellt wird, ist es dieses Mißverhältnis, das zu diabetestypischen Veränderungen der kleinsten Gefäße führt.

SPIRO (190) mußmaßt, daß der erste Schritt der Biosynthese der Basalmembran, nämlich die Polypeptidsynthese in den Ribosomen mit nachfolgender Umwandlung von Lysin zu Hydroxy-lysin (s. 4.7.1), in Abhängigkeit vom STH-Spiegel beschleunigt ist. Demnach wäre eine Verdickung der Basalmembran der Gefäße mitinduziert durch einen erhöhten Wachstumshormonspiegel.

LITTLE und Mitarbeiter (116) stellten eine Hypothese auf, derzufolge ein erhöhter STH-Plasmaspiegel über eine Dysproteinämie zur Ausbildung einer diabetischen Retinopathie führt:

Die Synthese von Plasmaproteinfraktionen in der Leberzelle wird durch die Konzentration von Wachstumshormonen und Insulin dahingehend beeinflusst, daß die Fibrinogen- und α_2 -Globulinspiegel ansteigen, der Albuminspiegel sinkt.

Einerseits führt eine Konzentrationserhöhung der Makroglobuline zu einer vermehrten Erythrozyten- und Plättchenaggregation. Andererseits vermindert der erhöhte α_2 -Globulinspiegel die Aktivität der Leukozyten-Protease mit dem Ergebnis, daß sich die Kapillar-Basalmembran verdickt.

Erythrozytenaggregation und verdickte Basalmembran führen zur gestörten Kapillarperfusion und damit zur retinalen Ischämie, die Ursache für die proliferativen Veränderungen ist.

4.5 Metabolische Veränderungen

4.5.1 Hyper- und Hypoglykämie, Blutzuckereinstellung

Bereits die nahezu einheitlich akzeptierte Beobachtung, daß das Ausmaß mikroangiopathischer Veränderungen an der Retina deutlich abhängig ist von der Dauer der manifesten diabetischen Stoffwechselanomalie (Kapitel 4.2) spricht für die Bedeutung der Hyperglykämie bezüglich der Entwicklung der diabetischen Retinopathie. Voraussetzung für diese Folgerung ist die Annahme, daß sich mit allen konventionellen Therapieformen eine Normoglykämie beim Diabetiker nicht erreichen läßt.

PFEIFFER (167) konnte hierzu durch kontinuierliche Blutzuckermessungen belegen, daß die Blutzuckereinstellungen unter einer konventionellen Insulintherapie erschreckend schlecht waren. Die physiologischerweise harmonisierenden Blutzucker- und Insulinspiegel zeigten bei insulinpflichtigen Diabetikern unkoordinierte, bizarre Verläufe mit stark schwankenden Blutzucker-Werten zwischen extremer Hyper- und gefährlicher Hypoglykämie. Ebenfalls Typ II-Diabetiker weisen im Stadium der Insulinsekretionsstarre KH-belastungsabhängige Blutzuckerschwankungen mit z.T. extremen Maximalwerten (168) auf. Zahlreiche klinische Beobachtungen beschreiben, daß die meisten der frühen, funktionellen Gefäßveränderungen (in der Regel ohne manifeste klinische Symptome) reversibel sind bei sehr guter Stoffwechseleinstellung (4).

Ebenso geben reichliche retrospektive Studien indirekte Hinweise auf die Bedeutung der Stoffwechseleinstellung im

Hinblick auf die Entwicklung und Progredienz der diabetischen Mikroangiopathie.

An dieser Stelle sei noch einmal betont, daß sich alle bisher veröffentlichten Studien auf die Unterscheidung einer guten von einer schlechten DiabetesEinstellung beziehen, wobei oben betont wurde, daß eine sog. gute Einstellung nie gleichzusetzen ist mit einer normoglykämischen Situation.

Von diesen Studien seien nur zwei angeführt:

In einer retrospektiven Untersuchung stellen DORNAN und Mitarbeiter (45) drei Diabetikergruppen gegeneinander: Gruppe A besteht aus 40 insulinpflichtigen Diabetikern, deren durchschnittliche Diabetesdauer 30 Jahre betrug; davon weisen 37 einen normalen Ophthalmoskopiebefund auf, während drei Patienten nur minimale Retinaveränderungen zeigen. 40 Patienten mit einer Hintergrundretinopathie stellen die Gruppe B dar; 47 Patienten mit proliferativer Retinopathie werden als Gruppe C zusammengefaßt.

Die Erhebung unterstreicht die Korrelation zwischen Ausmaß der diabetischen Retinopathie und dem Durchschnitt aller im Verlauf der Diabeteserkrankung gemessenen Blutzuckerwerte (Gruppe A: 178 mg%, Gruppe B: 213 mg%, Gruppe C: 223 mg%).

Patienten der Gruppe A zeigten häufigere Klinikaufenthalte und häufigere Hypoglykämiezustände als die beiden Vergleichsgruppen. Unterstellt man eine Verbesserung der Stoffwechselführung durch den Krankenhausaufenthalt, so unterstreichen diese Aspekte die angeführte Korrelation zwischen Güte der DiabetesEinstellung und Ausmaß der diabetischen Retinopathie.

Weiterhin weist die Studie eine negative Korrelation zwischen Blutzuckereinstellung und Zeitraum von der Diabetesdiagnose bis zur Diagnose der Retinopathie auf. Dies bedeu-

tet, daß die diabetische Mikroangiopathie umso früher auftritt, je höher die durchschnittlichen Blutzuckerwerte sind.

In der bereits unter 4.2 zitierten Studie von WEST und Mitarbeitern (209) beweist sich ebenfalls der erhöhte Glukosespiegel als Risikofaktor für die diabetische Retinopathie. Diese Assoziationen geben WEST und Mitarbeiter als unabhängig von anderen Faktoren an.

Sie fanden ferner eine positive Korrelation zwischen Glukosespiegel und Diabetesdauer, d.h., die Blutzuckereinstellung ist umso schlechter, je länger die Grunderkrankung besteht.

Retrospektive Studien sind allerdings unter statistischen Kriterien nur bedingt beweisend, was gelegentlich als Gegenargument gegen die aus diesen Arbeiten gefolgerte Bedeutung einer strengen Stoffwechselkontrolle angeführt wurde.

Neueren prospektiven Untersuchungen kommt deshalb ein noch größeres Gewicht zu.

An erster Stelle ist hier die nach statistisch-methodischen Kriterien äußerst verläßlich erstellte Computeranalyse der Daten von 4398 Diabetikern zu nennen, die PIRART zwischen 1947 und 1973 zusammentrug (170), (171). Aus der Aufarbeitung dieses riesigen Materials werden folgende Ergebnisse gefolgert:

- 1) Inzidenz und Prävalenz der diabetischen Mikroangiopathie sind Funktionen der bekannten Diabetesdauer.
- 2) Geschlecht, Alter, Übergewicht und Familienanamnese haben keinerlei Einfluß auf die Entwicklung der Mikroangiopathie.

- 3) Eine schlechte Stoffwechselkontrolle ist definitiv mit einer höheren Inzidenz und Prävalenz der Mikroangiopathie vergesellschaftet, insbesondere mit der schweren proliferativen Retinopathie. Diese hochsignifikante Korrelation wurde sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Stammgruppe, jeder anderen Gruppe und Subgruppe gefunden, die bislang analysiert wurde.
- 4) Die jährliche Inzidenz der Retinopathie ist ebenfalls klar korreliert mit der Blutzuckereinstellung im Jahr vor der jährlichen Kontrolluntersuchung, unabhängig von der vorangegangenen Güte der Blutzucker-Einstellung.

In einer weiteren vielbeachteten prospektiven Untersuchung berichteten ESCHWEGE, TCHOBROUTSKY und Mitarbeiter (57) über eine langsamere Progredienz der diabetischen Retinopathie infolge einer aufgeteilten Insulingabe: Diabetiker, die mit mehreren Insulinapplikationen täglich behandelt wurden und dadurch eine verbesserte Stoffwechseleinstellung aufwiesen, wurden mit Diabetikern verglichen, die täglich nur eine Insulindosis applizierten. Die Inzidenz von Mikroaneurysmen im Verlauf eines Jahres betrug 3 ± 1 bei der Patientengruppe mit mehreren Insulinapplikationen, dagegen 9 ± 1 bei der Patientengruppe mit nur einer Insulininjektion.

Auch tierexperimentelle prospektive Arbeiten weisen auf die Auswirkungen der Hyperglykämie auf die diabetische Mikroangiopathie hin:

MAUER und Mitarbeiter (129) fanden im Nierengewebe diabetischer Ratten eine Verdickung des glomerulären Mesangium. Bei der Transplantation einer derartig veränderten Niere in ein stoffwechselgesundes Tier bildete sich die Mesangiumverdickung zurück. Umgekehrt bildete sich in der ursprünglich gesunden Niere, die in eine diabetische Ratte implantiert wurde, eine Mesangiumverdickung.

ENGERMANN, BLOODWORTH u.a. (56) fanden bei diabetischen Hunden, deren Stoffwechsel während eines Beobachtungszeitraumes von 5 Jahren entweder gut oder schlecht geführt wurde, bei den bewußt schlecht therapierten Hunden eine um ein Vielfaches ausgeprägtere Retinopathie als bei den streng eingestellten Hunden.

Beim Spontandiabetes des Celebesaffen fand man die Basalmembrandicke der Muskelkapillare eng korreliert zu Insulindefizit und Glukosespiegelerhöhung (88).

Noch aussagekräftiger als Tierexperimente erscheinen die Ergebnisse von Nierentransplantationen beim Menschen. Während gesunde Nieren, die niereninsuffizienten Diabetikern implantiert wurden, nach Monaten diabetestypische Mikroangiopathien aufwiesen (130), zeigte sich in einer Diabetikerniere, bei der Veränderungen im Sinn einer Glomerulosklerose bestanden, nach Transplantation in einen Stoffwechselgesunden eine deutliche Rückbildung der histologischen diabetestypischen Veränderungen (8)..

Während alle bisher hier genannten Veröffentlichungen auf die Bedeutung der Hyperglykämie für die diabetische Retinopathie hinweisen, überrascht folgendes Ergebnis:

Unter Arbeiten, die in einer prospektiven randomisierten Studie die Auswirkungen einer einjährigen annähernd normoglykämischen Blutzuckereinstellung auf die Retinopathie insulinabhängiger Diabetiker untersuchten, ist die Veröffentlichung der Steno Study Group, Dänemark (113) herauszuheben:

Um eine möglichst normoglykämische Stoffwechsellage zu erreichen, wurde eine Patientengruppe von 16 Patienten einer kontinuierlichen subkutanen Insulininfusionstherapie zugeführt.

Die Kontrollgruppe von 15 Diabetikern behielten ihre konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 3 Injektionen pro Tag unverändert bei. Beide Gruppen unterschieden sich kaum in Durchschnittsalter, bekannter Diabetesdauer, Geschlechterverteilung, Körpergewicht und Insulindefizit vor der Studie. Sämtliche Patienten führten kapilläre Blutzucker-Kontrollen mit sieben Meßwerten am ersten Tag jeder weiteren Woche durch. Die Patienten mit kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion akzeptierten Blutzuckerselbstkontrollen mit Hämo-Glukotest. Ferner wurden monatliche $\text{HbA}_{1\text{C}}$ - Bestimmungen durchgeführt.

Die retinale Morphologie wurde kontrolliert mit Retina-Photogrammen und Fluoreszein-Angiographien.

Die Retinafunktion wurde durch Bestimmung der 'macular recovery time' mit nyktometrischer Methodik, durch Messung der oszillatorischen Potentiale durch Elektoretinographie und durch die posteriore vitreale Fluorophotometrie geprüft.

Bei Kontrollen lagen die mittleren Blutzucker- und $\text{HbA}_{1\text{C}}$ - Meßwerte während der Monate 3 bis 12 bei den mit kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion behandelten Gruppe deutlich niedriger als bei der konventionell behandelten Gruppe.

Zwar besserte sich die Retinafunktion nach einjähriger Therapie signifikant unter subkutaner Insulininfusion jedoch verschlechterte sich erstaunlicherweise die retinale Morphologie ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen. Bei der Patientengruppe mit subkutaner Insulindauerinfusion war die Häufigkeit einer Verschlechterung der Befunde am höchsten, sogar bei den zehn Patienten mit der optimalen Blutzuckereinstellung. Von den drei Patienten, die eine proliferative Retinopathie entwickelten, gehörten zwei zur Gruppe der subkutan insulinbehandelten.

Der überraschende Befund, daß die morphologischen Verschlechterungen am Auge vor allem bei den stoffwechselmäßig besteingestellten Patienten vorkamen, steht im Widerspruch zu den o.g. Studienergebnissen. Es läßt sich demnach zumindest nicht ausschließlich, daß in manchen Fällen ein Fortschreiten der diabetischen Retinopathie durch eine strikte metabolische Kontrolle nicht aufzuhalten ist.

Eine Stadieneinteilung der Retinopathie wird von der Steno Study Group nicht mitgeteilt, eine mögliche Erklärung für die überraschende Progredienz der Retinopathie könnte jedoch in der klinischen Beobachtung von LITTLE (118) liegen, daß eine strikte Blutzuckerkontrolle zwar die Ausbildung einer diabetischen Retinopathie verzögern oder sogar verhindern kann, daß frühe Retinopathiestadien sogar reversibel sind; jedoch scheint eine strenge Stoffwechselkontrolle keinen Einfluß auf den Verlauf der diabetischen Retinopathie zu haben, sobald ausgedehnte Blutungen oder proliferative Erscheinungen aufgetreten sind (118).

4.5.2 Glykoproteine

Glykoproteine kommen überall in Geweben und Plasma vor. Von besonderem klinischen Interesse ist das Vorkommen im Bindegewebe, sowohl als lösliche Komponente als auch als unlösliche Bestandteile, z.B. Kollagen, Retikulin, Basalmembranen (21), (163).

Von einigen Zellarten ist bekannt, daß sie im Gegensatz zu den meisten anderen Zellen des Körpers, Insulin weder für die Aufnahme von Glukose noch für seine Phosphorylierung benötigen. Kommt es zu einem Anstieg des Glukosespiegels, so resultiert in diesen Zellen eine Überutilisation von Glukose im Sinn einer vermehrten und veränderten Synthese

von Glykoproteinen (188), (189), (190).

Die klinische Relevanz der vermehrten und atypischen Glykoproteinsynthese zeigt sich besonders in bradytrophen Geweben; am besten bekannt sind vermehrte Anlagerungen von Monosaccharid-Komponenten an die Proteine der Basalmembran, an kristalline Substanzen der Augenlinse und an Proteine der Erythrozyten. Anzunehmen ist jedoch generell eine vermehrte Glykolysierung von Zellproteinen bei allen nicht-insulinabhängigen Zellen; durch diese nicht-enzymatische Glykolysierung wären wichtige biochemische Parameter - Enzymaktivität, Halbwertszeit, Löslichkeit etc. von Proteinen - verändert. Resultat könnte die Entstehung diabetischer Spätfolgen sein (43).

Metabolische Veränderungen bezüglich der Glykoproteine bewirken allem Anschein nach die Basalmembranverdickung in den diabetischen Kapillaren, auf die in Kapitel 4.7.1 näher eingegangen wird. Ohne auf Einzelheiten der Biosynthese einzugehen, sei an dieser Stelle nur genannt, daß sich bei Diabetikern eine gegenüber Gesunden veränderte Zusammensetzung der Glykoproteine der Basalmembran nachweisen ließ mit einem vermehrten Gehalt an Hydroxylysin, Hydroxyprolin, Glyzin, Glukose und Galaktose.

Ferner fand sich als Ausdruck einer vermehrten Syntheseleistung eine gesteigerte Aktivität von Glukosyltransferase (153), (188), (189). Auf die Bedeutung der Basalmembranverdickung für die Entstehung vaskulärer Läsionen geht das Kapitel 4.7.1 näher ein. Erwähnt werden soll an dieser Stelle nur, daß das Vorkommen von Basalmembranverdickungen (und Retinopathie) bei Patienten mit sekundärem Diabetes mellitus, z.B. infolge Hämochromatose oder chronischer Pankreatitis, dafür spricht, daß die diabetische Mikroangiopathie tatsächlich Folge des abnormen Metabolismus

durch Insulinmangel ist und nicht Folge einer anderen Erkrankung (189).

Auch auf Auswirkungen bezüglich einer vermehrten Bildung von glykolysiertem Hämoglobin $\text{HbA}_{1\text{C}}$ wird später (Kapitel 4.6.1) im Rahmen der Hypoxie-Theorie einzugehen sein.

$\text{HbA}_{1\text{C}}$ ist ein nicht enzymatisch glykolysiertes Hämoglobin, das sich in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel kontinuierlich während der ca. 120tätigen Lebensdauer des Erythrozyten entwickelt. Die Bildung von $\text{HbA}_{1\text{C}}$ ist nicht diabetesspezifisch, sondern repräsentiert den Durchschnitt der innerhalb der letzten Monate existenten Blutzuckerspiegel; der $\text{HbA}_{1\text{C}}$ -Gehalt der Erythrozyten reagiert nicht auf kurzzeitige Blutzuckerschwankungen. Somit ist der $\text{HbA}_{1\text{C}}$ -Spiegel ein zuverlässiger Indikator für die Qualität der langfristigen Stoffwechseleinstellung (43), (44).

Die Unabhängigkeit der $\text{HbA}_{1\text{C}}$ -Synthese von genetischen Einflüssen und die Abhängigkeit vom Glukosegehalt des Serums ist überzeugend in Tierversuchen sowie in Arbeiten aus der Zwillingsforschung (TATTERSALL und PYKE) dargestellt worden (196).

Während der $\text{HbA}_{1\text{C}}$ -Gehalt am Gesamthämoglobin bei Normalpersonen ca. 5 % ausmacht, ist dieser bei Diabetikern bis auf das 2- oder 3-fache erhöht und nimmt 10 % und mehr des Gesamt-Erythrozytenhämoglobins ein (95).

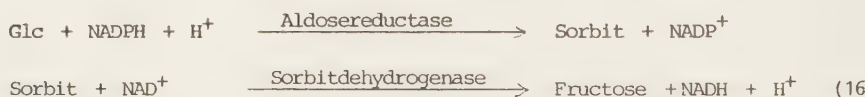
Die Modifizierung des Hämoglobinmoleküls durch Bindung von Glukose an die N-terminale Aminogruppe des Valin der Beta-Kette zum $\text{HbA}_{1\text{C}}$ -Molekül beeinträchtigt die Sauerstoffabgabe des Erythrozyten infolge einer erhöhten Sauerstoffaffinität (43), (44).

Die möglicherweise hieraus resultierenden Auswirkungen werden im Rahmen der Hypoxie-Theorie (Kapitel 4.6.1) diskutiert.

4.5.3 Sorbit

Für die Erklärung der Pathogenese der diabetischen Mikroangiopathie werden u.a. Erkenntnisse des Sorbitstoffwechsels herangezogen ('sorbitol' oder 'polyol pathway').

Entsprechende Erkenntnisse wurden im Tierexperiment und in vitro bei der Entstehung der Katarakt gewonnen. Entsprechend der unten angegebenen Formulierung führt ein erhöhtes extrazelluläres Glukoseangebot zu einem intrazellulären Anstieg der Sorbit- und Fructosekonzentrationen:



Die überhöhte und damit osmotisch wirksame Konzentration von den Produkten des 'sorbitol pathway' Sorbit und Fructose bewirkt einen Wasser- und Na-Einstrom sowie gleichzeitig einen Kaliumausstrom aus der Zelle. Der dadurch in Gang gesetzte Zusammenbruch der Osmoregulation, der Ausfall aktiver zellulärer Transportmechanismen und damit verbunden der Mangel an essentiellen Zellinhaltsstoffen bieten hinreichende Erklärungen für die mit der Katarakt verbundenen anatomischen Veränderungen (163), (185).

Neben dem seit längerem bekannten Ablauf des 'sorbitol pathway' in der Linse, in der Schwann-Zelle peripherer Nerven und in der Aorta, zeigen neuere Studien, daß die Sorbit- und Fructosespiegel in der Gefäßwand und in der Retina ansteigen, wenn der Glukosespiegel erhöht ist (213). Eine Beteiligung des 'sorbitol pathway' an der Pathogenese der diabetischen Mikroangiopathie erscheint also möglich, wobei folgende Auswirkungen des erhöhten osmotischen Drucks mit nachfolgender Schwellung der Zellen in Betracht zu ziehen sind: Zum einen ist die oben geschilderte Funktionseinbuße des intrazellulären Stoffwechsels anzunehmen; zum anderen ist eine erschwerte O_2 -Diffusion durch die Gefäßwand vorstellbar.

Schließlich könnte die Läsion des Kapillarendothels eine Aktivierung von Thrombozyten, eine Polymerisation von Fibrinogen und schließlich die Ausbildung thrombotischer Gefäßverschlüsse bewirken (5), (163), (185).

4.6 Hämatogene Veränderungen

4.6.1 Sauerstoff-Verfügbarkeit der Erythrozyten; _ Hypoxie - Theorie

DITZEL formuliert ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und O_2 -Verbrauch in diabetischem Gewebe mit konsekutiver Gewebhypoxie, das zu funktionellen und später permanenten degenerativen diabetestypischen Veränderungen der kleinsten Gefäße führt (43), (44).

Eine Verringerung des Quotienten O_2 -Verfügbarkeit : O_2 -Bedarf läßt sich von folgenden Faktoren ableiten:

- a) Zunahme des O_2 -Verbrauchs im diabetischen Gewebe,
- b) Reduzierung der O_2 -Verfügbarkeit im Gewebe infolge einer vermehrten O_2 -Affinität des Hämoglobins und einer gestörten Mikrozirkulation,
- c) Verminderung der O_2 -Utilisation.

ad a) Nach Untersuchungen von DITZEL und STANDL (43) schwankt der O_2 -Bedarf des Diabetikers innerhalb von wenigen Stunden, abhängig von der aktuellen Stoffwechselsituation. Dieses Phänomen wurde bei Typ I-Diabetikern mit unphysiologischer Insulinapplikation nachgewiesen, ist aber auch anzunehmen für den nicht-insulinpflichtigen Diabetes mit exzessiver Insulinausschüttung bei Hyperglykämien. Die Ursachen des vermehrten O_2 -Bedarfs des diabetischen Gewebes werden hier nicht verfolgt; DITZEL

diskutiert einen Zusammenhang mit dem erhöhten Wachstumshormonspiegels, wie unter 4.4.3 bereits erwähnt.

- ad b) Veränderungen, die eine gestörte Mikrozirkulation zur Folge haben, wie gesteigerte Plättchen- und Erythrozytenaggregation, verminderte Erythrozytenverformbarkeit und vermehrte Plasmaviskosität werden im Kapitel 4.6.2 abgehandelt.
- ad c) Eine verringerte Sauerstoffausnutzung, wie sie im Nerven- und Muskelgewebe während eines ketoazidotischen Zustands und während der Erholungsphase nach Stoffwechselentgleisungen gefunden werden, ist im Rahmen der diabetischen Retinopathie nicht beschrieben, muß aber bezüglich der zur Debatte stehenden Gewebehypoxie in Betracht gezogen werden.

An dieser Stelle soll auf die unter b) genannte reduzierte O_2 - Verfügbarkeit im diabetischen Gewebe infolge einer vermehrten relativen oder absoluten Sauerstoffaffinität der Erythrozyten eingegangen werden.

Die vermehrte Bildung von glykolysiertem Hämoglobin HbA_{1C} bei Diabetikern in Abhängigkeit von dem durchschnittlichen Blutzucker-Spiegel während der gesamten Lebenszeit des Erythrozyten wurde bereits unter 4.5.2 beschrieben.

Ausschlaggebend für die Hypoxie-Theorie, die DITZEL und Mitarbeiter entwickelten, ist die Tatsache, daß HbA_{1C} eine erhöhte Affinität zu Sauerstoff besitzt mit der Folge, daß O_2 in verringertem Maße von den diabetischen Erythrozyten freigesetzt wird.

Auf diese beim Diabetiker in Abhängigkeit von der langfristig bestehenden Stoffwechseleinstellung vorhandene relativ konstante, d.h., nichtfluktuierende Sauerstoffmindersversorgung des Gewebes, reagiert der Organismus mit verschiedenen Kompensationsversuchen:

- 1) Erhöhung der Hämoglobinmenge
- 2) Erhöhung des Gesamtblutdurchflusses
- 3) Erhöhung des 2,3DPG - Gehaltes der Erythrozyten

ad 1) Die Erhöhung der Hämoglobinmenge ist bei Diabetikern höchstens sehr diskret vorhanden und nicht zu vergleichen mit der Polyglobulie bei chronischen Hypoxien infolge z.B. chronischer Lungenerkrankungen, angeborener Herzfehler oder manifester Herzinsuffizienz, dauerndem Aufenthalt in großer Höhe o.ä. Im Gegensatz zu derartigen chronischen Hypoxien handelt es sich beim Diabetes mellitus mehr um O_2 - Mangelspitzen in Abhängigkeit von wechselnden Blutzuckerspiegeln.

ad 2) Bereits im frühen Stadium des Diabetes mellitus ist die Durchblutung in der Mikrozirkulation gesteigert: Bei verlangsamter Durchflußgeschwindigkeit ist auf Grund einer Dilatationen der venösen Kapillaren und Venolen der Blutdurchfluß insgesamt erhöht (44). Diese Gefäßdilatation wird als Kompensationsversuch gewertet, eine ausreichende O_2 - Versorgung im Gewebe aufrechtzuerhalten, vergleichbar mit der akuten Kapillardilatation bei O_2 - Mangel in großen Höhen oder bei Kohlenmonoxydvergiftungen.

Parallel zur Kapillar- und Venolendilatation beobachtet man eine vermehrte Plasmaproteinpermeabilität der Gefäße, d.h., im Rahmen der diabetischen Retinopathie eine Störung der Blut - Retina - Schranke. Die erhöhte Extravasation von Plasmaprotein auf Grund der erhöhten Kapillardurchlässigkeit ist genauso wie die mikrovaskuläre Dilatation zunächst eine reversible funktionelle Störung, offensichtlich in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage; jedoch scheint es zu einer Proteinablagerung in der Gefäßwand ("plasmatische Vasculose") zu kommen mit konsekutiven anatomischen Veränderungen der Gefäßwand und der Basalmembran, die maßgeblich an

der Morphogenese der Mikroangiopathie beteiligt sein könnten (159), (188).

ad 3) Als Kompensationsversuch des Organismus auf eine Sauerstoffminderversorgung des Gewebes wäre ferner eine Erhöhung des 2,3-Diphosphoglycerat-Gehaltes (2,3-DPG) der Erythrozyten denkbar (43), (44). Die Möglichkeit der Ansammlung von 2,3-Diphosphoglycerinsäure ist eine Besonderheit im Erythrozytenstoffwechsel. Die Bildung von 2,3-DPG liegt sozusagen im Nebenschluß der Glykolyse und bedeutet insofern eine Energiereserve, als durch Wiedereinschleusung von 2,3-DPG in der Glykolyse ATP in der Pyruvatkinasereaktion gewonnen wird (21).

Die 2,3-DPG-Konzentration ist eine wichtige Determinante für die O_2 -Freisetzung aus dem Erythrozyten. Eine Erhöhung der Konzentration bedeutet eine erleichterte Oxyhämoglobulindissoziation, eine Verminderung führt über eine erhöhte O_2 -Affinität zu einer verminderten O_2 -Freisetzung (10), (185).

Tatsächlich findet sich aber bei Diabetiker selten ein normaler oder, wie oben postuliert, ein erhöhter 2,3-DPG-Gehalt. Es ist aber an dieser Stelle anzumerken, daß selbst bei erhöhtem 2,3-DPG-Gehalt die Sauerstoffspannung des Diabetikers unter dem Normbereich liegt; Ursache hierfür ist die o.g. erhöhte Sauerstoffaffinität des Erythrozyten, die durch die erhöhte 2,3-DPG-Konzentration nicht vollkommen kompensiert wird.

In der Mehrzahl der Diabetiker findet sich jedoch ein verminderter 2,3-DPG-Gehalt des Erythrozyten, also ein zusätzlicher Faktor mit der HbA_{1C} -Erhöhung, der zu einer Verminderung der Oxyhämoglobin-Dissoziation führt (43), (44).

Zwei Ursachen für eine verringerte Bildung von 2,3-DPG im Erythrozyten-Stoffwechsel sind bekannt:

Erstens kann der Ablauf der Glykolyse auf der Stufe Fruktose-6-Phosphat $\longrightarrow$ Fruktosediphosphat durch einen erniedrigten pH-Wert des Blutes partiell blockiert sein. Eine verminderte Bildung der Folgeprodukte incl. 2,3-DPG tritt somit z.B. bei der diabetischen Ketoazidose auf.

Zweitens bedingen erniedrigte Plasmaphosphatkonzentrationen eine verminderte 2,3-DPG - Bildung. Ein Phosphatabfall im Plasma tritt typischerweise bei Diabetikern mit hohen Blutzuckerwerten nach jeder Insulininjektion auf.

Das Ausmaß der resultierenden Verschlechterung der O_2 - Versorgung nach Insulininjektion ist u.a. abhängig von der Stoffwechselausgangslage: Bei nichtazidotischen neuentdeckten Diabetikern fand DITZEL eine Verminderung der Sauerstoffabgabe zwischen 0 und 30 % (Durchschnitt 12,6 %), bei ketoazidotischen neuentdeckten Diabetikern 13 - 70 % (mit einem Durchschnitt von 40,5 %) (43).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß entsprechend dieser Hypoxie-Theorie beim Diabetes mellitus eine Stoffwechselstörung in den Erythrozyten vorliegt, die bei pathologisch erhöhter HbA_{1C} -Fraktion und einer unzureichenden Bildung von 2,3-DPG zu einer fluktuierenden Störung in der Kapazität der Erythrozyten führt, Sauerstoff freizusetzen, die dementsprechend eine ständig fluktuierende Hypoxie des den venösen Kapillarabschnitt und die postkapillaren Venolen umgebenden Gewebes im Sinne einer Affinitätshypoxie bedingt.

Als Folge dieser Gewebeshypoxie in Verbindung mit der beschriebenen erhöhten Plasmaproteinextravasation wird die Ausbildung einer diabetischen Mikroangiopathie angenommen, die sich über sublinische, funktionelle und reversible Gefäßveränderungen zu der sichtbaren degenerativen Retinopathie entwickelt (43), (44).

4.6.2 Blutviskosität

4.6.2.1 Plättchenaggregation und veränderte Hämostase

Bezüglich der Entwicklung der diabetischen Retinopathie wird auch folgender hypothetischer Reaktionsablauf diskutiert:

Über funktionelle Gefäßveränderungen soll es zur Ausbildung von Endothelschäden kommen; diese fördern eine Plättchenadhäsion und -aggregation mit der Folge mikrovaskulärer Obliterationen i.S. von Kapillarverschlüssen. Zusätzliche thrombosefördernde Veränderungen wie erhöhte Plasmaviskosität und Erythrozytenaggregation wirken in gleicher Weise; diese Veränderungen werden in den nachfolgenden Kapiteln angesprochen.

Ausgangspunkt für diese Hypothese war die Beobachtung, daß Thrombozyten von Diabetikern, besonders von Diabetikern mit diabetischer Retinopathie, eine erhöhte Sensibilität aufwiesen gegenüber aggregierenden Substanzen wie ADP, Kollagen, Adrenalin. Die erhöhte Thrombozyten-Aggregationsneigung stand in Abhängigkeit zur Blutzucker-Einstellung, gemessen als Höhe des HbA_{1C} -Spiegels (31).

JÜTTE (99) beschrieb eine Korrelation zwischen Ausmaß der Thrombozytenaggregation und dem Schweregrad der diabetischen Retinopathie; COLWELL (32), (33) fand eine gesteigerte Plättchenaggregation bei allen manifesten Diabetikern - mit und ohne Gefäßkomplikationen - jedoch nicht bei Prädiabetikern. Außerdem stellte er eine erhöhte Anzahl an Megathrombozyten fest, wohl als Ausdruck eines erhöhten Plättchenumsatzes. Auch ein gesteigerter Plasma- β -Thromboglobinspiegel weist auf einen erhöhten Plättchenumsatz hin; Hinweise, die im Einklang stehen mit Forschungsergebnissen, die eine verkürzte Thrombozyten-Lebensdauer in Abhängigkeit von der Stoffwechseleinstellung belegen.

STANDL (192) beobachtete bei Diabetikern sowohl aggregationsfördernde als auch aggregationshemmende Einflüsse auf die Blutplättchen: Das in den Thrombozyten gebildete Prostaglandin Thromboxan A_2 induziert, das in der Gefäßwand gebildete Prostazyklin hemmt die Thrombozyten-Aggregation.

Einerseits lassen sich bei Diabetikern mit diabetischer Retinopathie aggregationsfördernde Systeme als besonders aktiviert nachweisen: zum einen ist die thrombozytäre Prostaglandin-Synthese gesteigert, zum anderen die Prostazyklin-Synthese vermindert.

Andererseits ist die Thrombozyten-Aggregation bei ausgeprägter Hyperglykämie und im Stadium der Ketoazidose relativ inhibiert. Zudem ließ sich durch Prostazyklin die antiaggregatorisch wirksame Adenylzyklaseaktivität der Plättchen vermehrt stimulieren, in besonders ausgeprägter Form bei der fortgeschrittenen Retinopathie (192).

Es lassen sich also sowohl aggregationsfördernde wie auch aggregationshemmende Enzymsysteme der Blutplättchen in vermehrter Aktivität und korrelierend zueinander aufzeigen.

Eine vermehrte Plättchen-Aggregation wird gefolgt von Fibrinablagerungen. Diese werden normalerweise durch eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems beseitigt. ALMER und PANDOLFI (2) fanden jedoch bei Diabetikern eine verringerte Plasminogenaktivität und eine gestörte Freisetzung von Plasminogenaktivatoren. In Verbindung mit vermehrten Plasmininhibitoren nehmen die Autoren auf Grund dieser Untersuchungsbefunde einen gestörten Abbau der Fibrinablagerungen an.

4.6.2.2 Erythrozytenaggregation

Eine bei Diabetikern beobachtete gesteigerte Erythrozytenaggregation wird offensichtlich verursacht durch eine Umverteilung der Plasmaproteine mit einer Albuminverminderung und einer Vermehrung der Glykoproteine (116), (181).

LITTLE (117) gibt eine Korrelation an zwischen vermehrter Erythrozytenaggregation und Schweregrad der diabetischen Retinopathie.

Die gesteigerte Erythrozytenaggregation bewirkt in Verbindung mit der nachfolgend beschriebenen Erythrozytenrigidität und der anzunehmenden Kapillarrigidität - hervorgerufen durch die verdickte Basalmembran - eine beeinträchtigte Mikrozirkulation.

Über die möglichen Auswirkungen der Erythrozytenaggregation in Bezug auf einen verminderten Gasaustausch mit nachfolgender Gewebehypoxie wurde im Rahmen der Hypoxie-Theorie referiert.

4.6.2.3 Erythrozytenverformbarkeit

Bezüglich der Deskription einer verminderten Erythrozytenverformbarkeit bei Diabetikern liegen übereinstimmende Untersuchungsergebnisse vor; unterschiedlich wird jedoch die Bedeutung der Erythrozytenrigidität als pathogenetischer Faktor für die Entstehung von Mikroangiopathien bewertet.

MC MILLAN (133) untersuchte bei manifesten Diabetikern den Druck, der notwendig war, um Blut durch eine Mikropipette durchtreten zu lassen. Dieser Druck wurde als Maß für die Verformbarkeit der Erythrozyten angenommen; er lag im Durchschnitt 50 % über dem von stoffwechselgesunden Kontrollpersonen. Ferner zeigten Zeitlupenaufnahmen eine

langsamere Rückbildung von verformten Erythrozyten bei Diabetikern.

Für beide Phänomene ist eine gesteigerte intraerythrozytäre oder eine erhöhte Membran-Viskosität angenommen worden. Der Autor mutmaßt eine wichtige Rolle des erhöhten Hb A_{1c}-Spiegels bei Diabetikern.

SCHMIDT-SCHÖNBEIN und VOLGER (181) beschrieben ebenfalls eine Abnahme der Erythrozyten-Verformbarkeit, die nach ihren Untersuchungen abhängig war von der Stoffwechseleinstellung, die aber keinen Zusammenhang zeigte zu Plasmaviskosität und Erythrozytenaggregationsneigung sowie zum Lebensalter der Patienten oder zur Dauer des Diabetes.

Die rheologischen Folgen der verminderten Erythrozytenverformbarkeit sind nicht klar; es scheint kein Zusammenhang zwischen Vollblutviskosität und Erythrozytenrigidität zu bestehen (9). MC MILLAN (133), (134) diskutiert druckinduzierte Veränderungen der Basalmembran durch starre Erythrozyten.

Weiterhin könnte eine verminderte Erythrozyten-Verformbarkeit ein pathogenetischer Faktor für die Entstehung von Mikroaneurysmen im Rahmen der Hintergrundretinopathie sein. Hierfür sprechen Beobachtungen, daß Mikroaneurysmen, die morphologisch nicht zu unterscheiden waren von diabetischen Mikroaneurysmen, auch bei der Sichelzellanämie anzutreffen waren. Auch die Sichelzellanämie zeichnet sich durch eine verminderte Erythrozytenverformbarkeit aus (50).

4.6.2.4 Plasmaviskosität

Eine erhöhte Plasmaviskosität wurde bei Diabetikern, besonders bei gleichzeitig bestehender Mikroangiopathie, beschrieben.

Als Ursache hierfür wird eine Dysproteinanämie gesehen mit Abfall von Albumin und Anstieg anderer Proteine, besonders von Glykoproteinen (z.B. Fibrinogen und von-Willebrand-Faktor) (116), (132).

Die gesteigerte Plasmaviskosität sowie die vorbeschriebene vermehrte Erythrozytenaggregation, die veränderte Verformbarkeit der Erythrozyten in Verbindung mit vermehrter Plättchenaggregation und veränderter Hämostase bewirken in ihrer Gesamtheit eine erhöhte Blutviskosität beim Diabetiker.

Durch diese veränderte Hämorheologie wird eine Verschlechterung der Mikrozirkulation verursacht, zum einen durch eine geringere Fluidität des Blutes, zum anderen durch die Reduzierung der Gesamtzahl perfundierter Kapillaren.

Als Folge der hieraus resultierenden Hypoxie wird die Entwicklung der Mikroangiopathie angenommen.

Für die Bedeutung einer unphysiologischen Hämorheologie auf die Entstehung von Mikroangiopathien weisen auch Beobachtungen hin von Basalmembranverdickungen und Retinaveränderungen beim Plasmozytom wie beim M. Waldenström - beides Makroglobulinämien mit hoher Viskosität und Erythrozytenaggregation (94).

4.7 Morphologische Veränderungen

4.7.1 Basalmembran der retinalen Gefäße

Die offensichtlichste Läsion der Kapillaren und kleinen Blutgefäße bei der diabetischen Mikroangiopathie ist eine Abnormität der Basalmembran (81). Entsprechend wird die Bedeutung der Basalmembranverdickung für die Pathogenese der diabetischen Retinopathie diskutiert.

Die beiden Hauptaufgaben der Basalmembran bestehen erstens

in ihrer Funktion als physiologischer Filter, zweitens in ihrer Funktion als Stützgerüst (188).

Einer Arbeitshypothese entsprechend, führt die zu erläuternde Störung der diabetischen Basalmembranstruktur zur gestörten Funktion der Membran, nämlich zur Mangelperfusion bei vermindertem Kapillardurchmesser mit der Folge einer fokalen und perifokalen Hypoxie und zur erhöhten Durchlässigkeit der Membran. Die letztgenannte vermehrte Permeabilität der Kapillare und das Phänomen der "plasmatischen Vasculose" wurden unter 4.6.1 beschrieben.

Die genannte Arbeitshypothese wird uneinheitlich akzeptiert; die pathogenetische Rolle der Basalmembranverdickung für die Mikroangiopathie ist z.Zt. unklar.

Die bei Diabetikern mit diabetischer Retinopathie fehlerhafte Struktur der Basalmembran auf Grund von Veränderungen der Glykoproteine wurde bereits unter 4.5.2 kurz erwähnt. Im Hinblick auf die diabetische Mikroangiopathie ist es bedeutsam, daß die Basalmembran von Diabetikern einen im Vergleich zu Stoffwechselgesunden erhöhten Gehalt an Hydroxylysin und hydroxylysingebundenen Disacchariden aufweist. Ferner ist die Aktivität der Glukosyltransferase gesteigert. Dieser Anstieg der Glukosyltransferase ist um so größer, je länger der Diabetes besteht (63), (163).

Die von SPIRO (188), (189), (190) entworfene Hypothese zielt darauf, daß es beim Diabetiker zu einer wahrscheinlich glukoseinduzierten gesteigerten Hydroxylierung von Lysinresten der Basalmembran kommt. Damit wird die Zahl der "Anhaftungsstellen" für Glukose erhöht; weiterhin ist die Aktivität der Glukosyltransferase in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration vermehrt.

Neben der erhöhten enzymatischen Aktivität wird auch eine

nicht-enzymatische Glykolisierung der Basalmembranproteine angenommen, analog der Bildung des Hb A_{1C}.

Die pathogenetische Rolle der resultierenden fehlerhaften Membranstruktur mit Membranverdickung bleibt jedoch unklar, zumal keine eindeutige Beziehung zwischen Basalmembrandicke und Schweregrad der diabetischen Retinopathie besteht:

DECKERT (39) untersuchte die Beziehung zwischen Basalmembrandicke der Muskelkapillare und Retinopathiestadium: Hierbei wurden 15 insulinpflichtige Diabetiker mit schwerer proliferativer Retinopathie, 24 insulinpflichtige Diabetiker mit minimaler Retinopathie und 18 Nicht-Diabetiker verglichen. Hierbei zeigten 32 der 39 Diabetiker eine Basalmembranverdickung, jedoch wiesen die Diabetiker mit proliferativer Retinopathie keine dickere Basalmembran auf als Diabetiker mit keinen oder nur minimalen AHG-Veränderungen.

Auch NÄTHKE (146) fand bei der Untersuchung von 20 männlichen Typ I - Diabetikern über einen Zeitraum von 2 - 7 Jahren keine Korrelation zwischen Basalmembrandicke und Verschlechterung des Retinopathiefundes. Andererseits schien die Membrandicke mit der Dauer des Diabetes zu korrelieren. Letztgenannter Aspekt wäre mit der weiter oben getroffenen Feststellung in Einklang zu bringen, daß die Glukosetransferaseaktivität mit der Diabetesdauer zunimmt.

Ebenfalls keine eindeutige Beziehung zwischen Basalmembrandicke und Schweregrad der diabetischen Retinopathie fanden KILO (102), ASHTON (3) und DUNN (48). MC MILLAN (134) schlußfolgert daraus, daß die Basalmembranverdickung genausowenig Vorläufer der Retinopathie sein muß, wie die gestörte Glukose-Toleranz Vorstufe zum manifesten Diabetes sein muß.

4.7.2 Perizytenveränderungen bzw. -verlust

Perizytendegeneration und -verlust sind nicht diabetes-spezifisch, sondern lassen sich auch in der Retina bei Makroglobulinämie, Polyzythämie, fokaler Ischämie, Hypertonie u.a. finden. Auch sind die Perizytenveränderungen beim Diabetiker nicht auf die Retina beschränkt, sondern lassen sich ebenfalls in den Kapillaren des Skelettmuskels nachweisen (4).

COGAN und KUWABARA (30) veröffentlichten 1963 die Theorie, daß es auf Grund eines Verlustes an Perizyten um die retinalen Kapillaren zu einem Tonusverlust der Kapillaren kommt. Diese Funktion des Perizyten ist hypothetisch. Der Tonusverlust der Kapillare soll sich sowohl in einer diffusen Kapillarerweiterung äußern, als auch in einer lokalisierten Gefäßerweiterung in Form von Mikroaneurysmen. Entsprechend dieser Theorie bilden die diffus erweiterten Kapillaren Shunts, die den Blutstrom im nichterweiterten Gefäß versiegen lassen.

4.8 Verschiedenes

4.8.1 Adipositas

Bei 1000 Diabetikern, die 1955 von KORNERUP analysiert wurden, fand sich eine Relation zwischen Adipositas und Retinopathie (206). MC DONALD (131) zitiert Untersuchungen an israelischen Jemeniten, die nach der Umsiedelung nach Israel eine rohrzuckerreiche Ernährung angenommen hatten. Bei ihnen zeigte sich eine größere Häufung an Diabeteserkrankungen, Adipositas und vaskulären Erkrankungen als bei den ortsständig gebliebenen Jemeniten.

Ähnliche Beobachtungen von veränderter Ernährung, Adipositas und vermehrten Angiopathien wurden bei Bantu-Negern

angestellt, die von einem ländlichen Umfeld in städtische Bezirke umsiedelten (92).

Die Folgerung einer Korrelation zwischen Adipositas und Mikroangiopathie scheint bei diesen Beobachtungen nicht erlaubt, allenfalls die Beziehung zwischen kohlenhydratreicher Überernährung und Manifestation eines Diabetes mellitus. In keiner der beiden letztgenannten Untersuchungen liegt eine Aufschlüsselung möglicher anderer Faktoren vor.

Die unter 4.5.1 bereits angeführte prospektive Untersuchung von PIRART (170), (171) belegt, daß das Übergewicht keinen Einfluß auf die Entwicklung der Mikroangiopathie hat.

Gleichlautende Untersuchungsergebnisse werden auch in den Studien von DORNAN (45) und WEST (209) ermittelt. WEST gibt sogar eine negative Korrelation zwischen Adipositas und Retinopathiehäufigkeit an, die zumindest zum Teil zu erklären ist in einer ebenfalls gefundenen negativen Korrelation zwischen Adipositas und Glukosespiegel.

4.8.2 Hyperlipidämie

Eine Erhöhung der Blutlipide bei Diabetikern wird in 30 - 60 % aller Fälle gefunden (77). Insbesondere die Adipositas begünstigt das Auftreten diabetischer Hyperlipoproteinämien. Deshalb treten diese Stoffwechselstörungen bei den meist adipösen Typ II - Diabetikern häufiger auf und sind stärker ausgeprägt als bei Typ I - Diabetikern.

Fettstoffwechselstörungen und diabetische Stoffwechsellaage beeinflussen sich gegenseitig. Einerseits bedingt ein dekompensierter Diabetes eine (symptomatische, sekundäre) Hyperlipoproteinämie, andererseits verursacht auch eine

Hyperlipidämie über eine Insulinresistenz eine Hyperglykämie. Klinische Studien belegen, daß die herabgesetzte Insulinempfindlichkeit hyperlipämischer Diabetiker durch eine Lipidsenkung gebessert werden kann. (20), (77), (95).

Die Auswirkung der Hyperlipidämie auf die Entwicklung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, d.h., auf die Ausbildung einer Makroangiopathie, sind als klinische Erfahrung lange bekannt. Über die zugrundeliegenden Pathomechanismen besteht noch Unklarheit (20), (40), (41).

Ob die Serumlipide eine wichtige direkte Determinante für die Retinopathie darstellen, ist unwahrscheinlich, läßt sich aber z.Zt. nicht mit Sicherheit ausschließen (s.u.). Auf der Hand liegt eine indirekte Einflußnahme über die Blutzuckereinstellung, wie oben dargestellt.

WEST (206) gibt zu bedenken, daß der Serumlipidspiegel japanischer Diabetiker sehr viel niedriger liegt als bei amerikanischen oder europäischen Diabetikern, die Retinopathie-Prävalenz jedoch in Japan den westlichen Ländern vergleichbar ist; zitiert wird die sehr umfangreiche Studie von KOJIMA et al. (107) an 4 875 japanischen Diabetikern, die keine Relation zwischen Retinopathie und Cholesterinspiegel nachweisen konnte.

Andere von WEST aufgeführte Publikationen weisen ein gegenteiliges Ergebnis auf. OSUNTOKUN (155) fand bei nigerianischen Diabetikern mit diabetischer Retinopathie höhere Serumcholesterinspiegel als bei Diabetikern ohne Augenhintergrundveränderungen. Gleichlautende Ergebnisse wurden in den Arbeiten von BALODIMOS (7), JOB (98), KUZUYA und KOSAKA (110), sowie KOHNER und OAKLEY (106) vorgetragen. DECKERT et al. (38) fanden bei Diabetikern mit proliferativen Augenhintergrundveränderungen eine

Verschlechterung der Sehschärfe bei hohen Cholesterinwerten.

In keiner der genannten Arbeiten ist die Rolle der Hyperlipidämie als Kausalfaktor für die Mikroangiopathie bewiesen. Andere Faktoren, wie z.B. Diabetesdauer und Ausmaß der Hyperglykämie fließen unberücksichtigt in die Statistiken ein, so daß diese nicht verläßlich erscheinen. Als verwirrende Variable erscheint in einigen Fällen eine Cholesterinvermehrung auf Grund einer schweren Glomerulosklerose.

CAIRD et al. (25), (26) unterzogen frühere klinische Studien einer nochmaligen Durchsicht, die einen Zusammenhang zwischen Serumlipidspiegel und Retinopathie belegt hatten. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß diese Studien den kausalen Effekt der Hyperlipidämie auf die Mikroangiopathie nicht beweisen konnten.

4.8.3 Hypertonie

Die Hypertonie scheint als eigenständiger Faktor bedeutsam für die Entwicklung der diabetischen Retinopathie zu sein. Die Bedeutung läßt sich einmal an Studien ablesen, die den Blutdruck konventionell nach Riva-Rocci am Oberarm messen, zum anderen an folgender Arbeit von GAY und ROSENBAUM (1966) (70).

Der Blutdruck in der A.ophthalmica wurde mit Hilfe der Ophthalmodynamometrie bei zehn Patienten mit asymptomatischer Retinopathie gemessen. In jedem Fall lag eine vaskuläre oder fibröse Proliferation in einem Auge vor, sie fehlte im anderen Auge.

Von diesen 10 Patienten fand sich bei 8 ein um mindestens 15 % niedrigerer Druck in der A. ophthalmica des Auges, das gegenüber dem anderen eine weniger fortgeschrittene diabetische Retinopathie aufwies.

Dieses Ergebnis deutet darauf hin, daß die Hypertension proliferative Erscheinungen beschleunigt.

Von den Studien, die eine signifikante Assoziation zwischen Hypertonie und Retinopathie aufweisen, sei an erster Stelle die WHO-Studie (96) genannt:

Die bei über 6000 Diabetikern erhobenen Untersuchungsergebnisse zeigen multinational eine übereinstimmend häufigere arterielle Hypertonie (syst. > 160 mm Hg) bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, unabhängig vom Geschlecht. Das statistische Material belegt ebenso, daß der durchschnittliche systolische Blutdruck bei bestehender diabetischer Retinopathie größer ist als bei Diabetikern ohne Retinopathie. Ähnliche Ergebnisse ließen sich für den diastolischen Druck nicht nachweisen.

In Übereinstimmung mit der WHO-Studie weist die epidemiologische Studie der Poole-Area (87) eine signifikante Korrelation zwischen Retinopathie und systolischem Blutdruck auf, gleichermaßen für insulin- und für nicht-insulin-behandelte Diabetiker.

In der 6-Jahresstudie von KNOWLER u.a. (104) an Pima-Indianern ist die Inzidenz einer diabetischen Retinopathie sehr eindrucksvoll mit der Höhe des Blutdrucks korreliert. Die 6-Jahres-Inzidenz von retinalen Exsudaten war bei nicht-insulinpflichtigen Diabetikern mehr als doppelt so groß bei durchschnittlichen RR-Werten von mindestens 145 mm Hg gegenüber einem vergleichbaren Kollektiv mit RR-Werten unter 125 mm Hg.

Andererseits fand KEEN (1972) (in: 206) in einer klinischen Studie nur eine geringe Relation zwischen Blutdruck und Retinopathie. Er schlußfolgert, daß die Bedeutung des Blutdruckes für die Entwicklung der Mikroangiopathie weder bewiesen noch widerlegt ist.

Schließlich konnten DORNAN und Mitarbeiter (45) in ihrer vergleichenden Studie über insgesamt 127 Diabetiker mit unterschiedlichen Stadien der Retinopathie keinen Einfluß des Blutdrucks auf die Entwicklung der Mikroangiopathie feststellen. Der von ihnen beobachtete Anstieg des mittleren diastolischen Drucks bei Patienten mit proliferativer Retinopathie wird anderen Variablen angelastet.

Auch WEST (209) beobachtete bei einem systolischen Blutdruck bis 170 mm Hg keine Assoziation zur Retinopathiehäufigkeit, wohl aber bei systolischen RR-Werten über 170 mm Hg. Eine Proteinurie war bei diesen Untersuchungen ausgeschlossen.

4.8.4 Rauchen

Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse bezüglich der Auswirkung des Rauchens auf die Mikroangiopathie sind uneinheitlich. Lediglich in Bezug auf die Makroangiopathien scheinen verlässliche Ergebnisse vorzuliegen.

Die Wirkungsmechanismen des inhalierten Zigarettenrauchs sind letztlich ungeklärt. Mögliche Faktoren mit einem Einfluß auf die Entwicklung der diabetischen Retinopathie sind folgende:

Kohlenmonoxyd ist ein wichtiger Bestandteil des Tabakrauchs. Dieses führt zur Bildung von CO-Hämoglobin; bei Gewohnheitsrauchern ca. 10 % des Gesamthämoglobins (21). CO reagiert zwar ca. 20 mal langsamer mit Hb als O₂, das einmal gebildete Hb CO zerfällt jedoch etwa 10 000 mal langsamer als Hb O

Folge ist eine reduzierte retinale Sauerstoffversorgung. Ferner entwickelt sich ein erhöhter Hb-Spiegel bei Rauchern ebenfalls auf Grund des dauerhaft erhöhten Hb CO-Spiegels,

wie CASTLEDEN (28) bei Untersuchungen an 104 Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen bestätigte.

In der gleichen Arbeit wird angeführt, daß der erhöhte Hb CO-Spiegel ferner die Thrombozytenaggregation steigert - ein Ergebnis, das von STANDL (191) geteilt wird - weiterhin die fibrinolytische Aktivität verringert und der Plasma-Fibrinogenspiegel vermehrt sind.

Sowohl reaktiv vermehrter Hb-Gehalt, als auch gesteigerte Thrombozytenaggregation und erhöhter Fibrinogenspiegel resultieren in einer vermehrten Blutviskosität. Die von CASTLEDEN angeführte Arbeit trifft keine Aussage über die Auswirkungen der beschriebenen Faktoren auf die Mikroangiopathie.

KLEMP (103) fand bei Zigarettenrauchern einen erhöhten Catecholaminspiegel im Blut mit einerseits unmittelbaren metabolischen Wirkungen, andererseits auch peripheren Vaskonstruktionen und dadurch verringerter Insulinresorption aus dem subkutanen Gewebe. SCHETTLER (179) diskutiert als mögliche angiopathische Faktoren die Teerprodukte des Rauchs sowie Arylhydrokarbone wie z.B. Benzpyren.

Folgende epidemiologische Studien sprechen für die Entwicklung der diabetischen Mikroangiopathie durch das Rauchen:

PAETKAU et. al. (156) fanden bei 181 Diabetikern eine wachsende Zahl von Patienten mit proliferativer Retinopathie in Abhängigkeit von der Menge des Tabakkonsums. Eine signifikante Assoziation wurde jedoch nur bei langer Diabetesdauer beobachtet. Von den 181 Patienten waren 65 Langzeitfälle mit einer bekannten Erkrankungsdauer von mehr als 20 Jahren. NIELSEN und HJOLLUND (150) berichten über 246 insulinabhängige Typ I-Diabetiker. Alle wiesen einen Diabetesbeginn vor dem 31. Lebensjahr und eine Erkrankungsdauer von 5 Jahren und mehr auf. Die Untersucher fanden keine Relation zwischen Zigarettenkonsum und Retinopathie bei

Frauen, wohl aber eine Assoziation zwischen Rauchverhalten und Grad der Retinopathie bei Männern. In dieser Arbeit nicht angegeben sind: die Diabetesdauer der beiden Subgruppen, das Verhältnis von Diabetesdauer zum Schweregrad der Retinopathie und die Qualität der Diabeteskontrolle in beiden Geschlechtergruppen.

Von den Studien, die gegen einen Einfluß des Rauchens auf die diabetische Retinopathie sprechen, wird hier die sehr aufwendige Erhebung von WEST, ERDREICH und STÖBER (208) angeführt:

924 Typ II-Diabetiker zwischen 35 und 54 Jahren wurden nach Zigarettenkonsum in mehrere Subgruppen eingeteilt. Gleichzeitig bestimmt wurden Durchschnittsalter bei Erkrankung, durchschnittliche Diabetesdauer, durchschnittlicher Nüchtern-Blutzucker, systolischer Blutdruck und Gewicht.

Als Ergebnisse dieser Studie werden genannt:

- Die Rate an Retinopathie (bzw. proliferativer Retinopathie) war bei Rauchern wie Nichtrauchern nahezu gleich.
- Auch in den Subgruppen der Raucher ergaben sich keine Unterschiede.
- Gegenüber Nichtrauchern wiesen Raucher leicht erniedrigte Blutzucker-Werte auf; der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.
- Durchschnittliche systolische RR-Werte und Diabetesdauer bei Rauchern und Nichtrauchern waren nahezu gleich.

Als Fazit bestätigt diese Studie unter Einbeziehung der genannten Variablen keine Korrelation zwischen Rauchverhalten und Mikroangiopathierisiko.

Gleichfalls sieht die bereits mehrfach erwähnte retrospektive Studie von DORNAN (45) bei Typ I - Diabetikern keine statistische Verbindung zwischen Rauchen und Retinopathierisiko.

Zu dem gleichen Ergebnis kommt auch die multinationale WHO-Studie (96). Diese weist zwar ein riesiges Patientengut auf, die Ergebnisse sind jedoch im Hinblick auf eine mögliche Interferenz der verschiedensten Variablen nicht bereinigt. Eine endgültige Schlußfolgerung darf deshalb nur unter Vorbehalt gezogen werden.

4.8.5 Magnesium

Erste Arbeiten über den Magnesium-Stoffwechsel beim Diabetes mellitus gehen bis in die 30er Jahre zurück. Die Erniedrigung des Magnesium-Serum-Spiegels im Stadium der Ketoazidose und während der Initialtherapie der Ketoazidose ist von zahlreichen Arbeitsgruppen belegt worden. (Literatur bei 160). Neuere Arbeiten weisen übereinstimmend auf erniedrigte Magnesium-Spiegel bei Diabetikern trotz kompensierter Stoffwechsellage hin; die Mehrzahl der Untersuchungen zeigt eine inverse Korrelation von Blutzucker-Kontrolle und Plasma-Magnesium, d.h., je schlechter die Einstellung des Diabetes, desto ausgeprägter die Hypomagnesiämie (160).

Zur klinisch-pathologischen Relevanz der Hypomagnesiämie in Bezug auf die diabetische Retinopathie sind Beobachtungen von MC NAIR et. al. (135) interessant.

Sie untersuchten 71 insulinbehandelte Diabetiker, deren Erkrankungsdauer mit 10 - 20 Jahren angegeben wurde. Davon wurden 45 Patienten mit normalem Fundus oder geringgradigen Veränderungen (Mikroaneurysmen und / oder Exsudate unter der Größe der Mikroaneurysmen) als Gruppe A klassifiziert.

26 Diabetiker wurden der Gruppe B zugeordnet auf Grund gravierender Retinaveränderungen (Mikroaneurysmen plus größere Hämorrhagien und / oder Exsudate und Proliferationen).

Alle 71 Patienten zeigten im Durchschnitt gegenüber einer stoffwechselgesunden Kontrollgruppe eine Hypomagnesiämie. Darüber hinaus zeigte die Gruppe B mit stärkeren AHG-Veränderungen wiederum eine niedrigere Mg-Serumkonzentration als die Gruppe A.

Die Gruppen A und B waren vergleichbar bezüglich Krankheitsdauer, Blutglukose, Insulindosis, Serum-Lipide, Serum-Kreatinin und Parathormon. Der Anteil an Rauchern in der Gruppe A betrug 67 %, der in der Gruppe B 77 %; weder in den Untergruppen noch als Gesamtheit differierten die Raucher gegenüber Nichtrauchern bezüglich der Mg-Spiegel.

Aus der Studie wird gefolgert, daß die Hypomagnesiämie als möglicher Risikofaktor in der Entwicklung und Progredienz der diabetischen Retinopathie zu sehen ist.

Auch WADA und Mitarbeiter (202) fanden eine signifikante Korrelation zwischen diabetischer Retinopathie und Hypomagnesiämie bei der Überprüfung von 109 Diabetikern. Die Magnesiumspiegel waren am stärksten erniedrigt bei Patienten mit proliferativer Retinopathie; diese Arbeit berücksichtigt jedoch keine anderen Variablen, wie z.B. das gleichzeitige Vorhandensein einer diabetischen Nephropathie.

5. Kommentar

5.1 Gibt es spezifische ätiologische Faktoren für die Entwicklung und / oder Progredienz der diabetischen Retinopathie ?

Um die Aussagekraft der zitierten Veröffentlichungen einzuschätzen, scheint es notwendig, die Unzulänglichkeit des statistischen Materials zu verdeutlichen.

Der Mangel an verlässlichen epidemiologischen Daten ist typisch für Krankheiten mit unbekannter Ätiologie; dies trifft auf den Diabetes mellitus und die diabetische Retinopathie in gleicher Weise zu.

Die Untersuchungsergebnisse sind abhängig von Kriterien, Methoden und Häufigkeit der Untersuchungen. Auf den letzten Punkt wurde bereits in Kapitel 1.1 hingewiesen: der Diabetes wird umso häufiger diagnostiziert, je intensiver Diabetesuntersuchungen durchgeführt werden. Gleiches gilt für die diabetischen Komplikationen.

Auch die Kriterien der angeführten Studien sind unterschiedlich: es liegen uneinheitliche Diabetesdefinitionen und uneinheitliche Diagnosekriterien für die Retinopathie insgesamt wie auch für ihre Stadien vor.

In älteren Arbeiten fehlen Inzidenz- und Prävalenzangaben häufig ; lediglich die Mortalität statt der Morbidität wird ohne Angabe der Erkrankungsdauer genannt.

Ferner fehlen meistens adäquate Populationsraten bezüglich verschiedener Faktoren; es seien hier geographische und ethnische Unterschiede in der Prävalenz von Diabetes mellitus und Retinopathia diabetica ebenso angeführt wie das entscheidende Problem der Interdependenz verschiedener Erhebungsfaktoren.

Auf das Problem der Unterscheidung zwischen bekannter und

tatsächlicher Diabetesdauer wurde bereits mehrfach hingewiesen. Gleiches gilt für die Dauer der diabetischen Retinopathie. Weitere Mängel an verlässlichen epidemiologischen Daten ergeben sich daraus, daß die meisten Studien nicht einer definierten Patientengruppe vom Beginn der Diabeteserkrankung an folgen, sondern retrospektiv, d.h., mit der Gefahr einer subjektiven Betrachtungsweise, durchgeführt werden.

Auch ist die Zusammenstellung der zu untersuchenden Patientengruppe meist nicht randomisiert, sondern abhängig von subjektiven Auswahlkriterien.

Auf Grund der hier und an früherer Stelle genannten Unzulänglichkeiten aller Studien zum Verlauf der diabetischen Retinopathie ist aus allen Studien lediglich eine Tendenz oder ein Hinweis auf etwaige Faktoren zu entnehmen, die für den Verlauf der diabetischen Retinopathie von Bedeutung sein könnten.

Unter dieser Voraussetzung lassen sich derzeit in der Ätiologie und Progredienz der diabetischen Retinopathie folgende Faktoren als gesicherte, mögliche oder unwahrscheinliche Faktoren einordnen:

5.1.1 Gesicherte Risikofaktoren

Als gesicherte Risikofaktoren werden gesehen:

- a) Dauer des Diabetes und Hyperglykämie.
- b) Hypertonus.

ad a) Nahezu einheitlich wird die metabolische Theorie anerkannt, d.h., der Einfluß hyperglykämischer Zustände und der Dauer des Diabetes auf die Entwicklung der diabetischen Retinopathie.

Anderslautenden Untersuchungen - z.B. SIPERSTEIN (186) - wurden methodische Fehler vorgeworfen (187) sowie gegenteilige Ergebnisse bei gleichartigen Untersuchungen: KILO (102), WILLIAMSON (212). Weitere Arbeiten, die die Verdickung der Basalmembran als Funktion von Diabetesdauer und Schweregrad der Stoffwechselentgleisung belegen, sind: DANOWSKI (1972) (187); PARDO (1972) (in: 187); SIESS (1979) (in: 187); JACKSON (1975) (in: 187). Zu den gleichen Ergebnissen führen Untersuchungen beim sekundären Diabetes mellitus: VERDONK (1975) (201) und Ergebnisse der Zwillingsforschung: KARAM (1976) (in: 187); GANDER (1977) (in: 187).

An Studien, die eine positive Assoziation zwischen Diabetesdauer und Ausmaß der diabetischen Retinopathie aufweisen, seien genannt: PIRART (170), (171); ESCHWEGE (57); WEST (209); DORNAN (45); ESMAN (58); NILSSON (151) und die WHO-Studie (96).

Ebenfalls für die metabolische Theorie sprechen Transplantationsergebnisse bei Diabetikern (8) und im Tierversuch (129).

Einzig die Ergebnisse von LAURITZEN und der Steno Study Group (1983) (113) zeigen keinen Einfluß der Stoffwechselkontrolle auf den Verlauf der diabetischen Retinopathie; möglicherweise auf Grund der von LITTLE (118) mitgeteilten klinischen Erfahrung, daß die Retinopathie einen nicht-stoffwechselabhängigen Verlauf nimmt, sobald Blutungen und Proliferationen eingetreten sind.

ad b) Den Hypertonus als gesicherten Risikofaktor beschreiben Studien von KNOWLER 1980 (104), die WHO-Studie 1979 (96) und die Poole-Area-Studie 1982 (87); mit Ein-

schränkungen auch die von DORNAN 1982 (45) und WEST 1980 (209). Indifferent urteilt KEEN 1972 (in: Kritisch in Bezug auf die epidemiologischen Untersuchungen bleibt anzumerken, daß Retinopathiepatienten häufig eine Nephropathie aufweisen, die ihrerseits eine RR-Erhöhung bedingt. Damit wäre der Blutdruckanstieg Folge, nicht Ursache der Mikroangiopathie. Die wenigsten Erhebungen berücksichtigen das gleichzeitige Vorhandensein einer diabetischen Nephropathie.

5.1.2 Mögliche Risikofaktoren

Als mögliche Risikofaktoren werden gesehen:

- a) genetische Faktoren,
- b) STH bzw. Somatomedine,
- c) Magnesium und
- d) Rauchen.

ad a) Für genetische Determinanten für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie sprechen Untersuchungen bezüglich der Histokompatibilitätsantigene von STANDL 1981 (192) und anderen (in: 192).

Dagegen sprechen Ergebnisse der Familienforschung von WEST 1980 (209) und BRADLEY 1971 (18). Die in Kap. 4.1 erwähnte Arbeit von GRAY 1982 (76) scheint wegen statistischer Unzulänglichkeiten nicht verwertbar.

ad b) Beobachtungen, die für einen Einfluß von STH bzw. Somatomedinen auf die diabetische Mikroangiopathie sprechen, sind STH-induzierte Retinopathien im Tierversuch; ENGERMANN 1965 (55); günstige Auswirkungen einer Hypophysenapoplexie POULSEN 1953 (172) bzw. einer Hypophysektomie LUFT 1955 (121), FRASER 1974 (65). Gleiches gilt für die Beobachtungen an STH-Mangelzwerge (141)

Gegen einen Zusammenhang von STH-Werten und Augenhintergrundveränderungen sprechen die Darstellung von WALDHÄUSL 1977 (203).

ad c) Nur wenige Studien weisen auf eine mögliche Bedeutung einer Hypomagnesiämie auf die diabetische Retinopathie hin. Als mögliche Risikofaktoren stufen MC NAIR 1978 (135) und WADA 1981 (202) einen erniedrigten Magnesium-Spiegel ein.

ad d) Nur vereinzelte epidemiologische Arbeiten beschreiben Rauchen als ätiologisch wichtigen Faktor für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie: PAETKAU 1977 (156), mit Einschränkungen NIELSEN 1978 (150). Die Mehrheit des statistischen Zahlenmaterials spricht sich gegen eine solche Bedeutung aus: WEST 1980 (208), (209); DORNAN 1982 (45); WHO-Studie 1979 (96).

Andererseits scheint die Bedeutung des Rauchens im Pathomechanismus der diabetischen Retinopathie auf Grund theoretischer Überlegungen nahezu zwingend: im Rahmen der Hypoxie-Theorie (21), (43), (44); über eine gesteigerte Thrombozytenaggregation: CASTLEDEN 1981 (28), STANDL 1978 (191); an Hand erhöhter Catecholaminspiegel KLEMP 1982 (103) bzw. evtl. schädigender Rauchinhaltsstoffe: SCHETTLER 1977 (179).

5.1.3 Unwahrscheinliche Risikofaktoren

Als Faktoren ohne Einfluß auf die Ätiologie und Progredienz der diabetischen Retinopathie werden eingestuft:

- Immunologische Faktoren: WESTBERG 1973 (210),
BODANSKI 1982 (15);

- Insulin: University Group Study 1970 (200);
- Glukagon: WEINGES 1969 (205);
- Adipositas: DORNAN 1982 (45), PIRART 1978 (170), (171); WEST 1980 (209);
- Hyperlipidämie: WEST 1978 (206).

5.2 Ist die Retinopathie als eine zusätzliche Erkrankung anzusehen, die mit der diabetischen Grunderkrankung nur lose verknüpft ist?

Die Beantwortung der Frage muß vor dem Hintergrund gesehen werden, daß weder die Ätiologie des Diabetes mellitus - gleich, ob Typ I oder Typ II - eindeutig aufgeklärt, noch die Pathogenese der diabetischen Retinopathie in ihren Einzelheiten und kausalen Zusammenhängen hinreichend bekannt sind.

Die Ergebnisse großer epidemiologischer Erhebungen und klinischer Studien beweisen eine Abhängigkeit der Entwicklung der diabetischen Retinopathie von Dauer und Ausmaß der diabetischen Stoffwechsellage, d.h., von metabolischen Faktoren.

Es wurde bereits mehrfach betont, daß es von den gefundenen statistischen Mittelwerten Abweichungen gibt, auf die im folgenden nicht näher eingegangen wird.

Hinzuzufügen bleibt, daß das genannte Untersuchungsmaterial die Möglichkeit einer völlig eigenständigen Entwicklung der diabetischen Retinopathie unabhängig von der Diabetesdauer ausschließt. Hierzu seien auch die Überlegungen angeführt, daß die diabetische Angiopathie nicht beim sekundären Diabetes auftreten dürfte, wenn sie nicht ursächlich mit den metabolischen Störungen verknüpft wäre. Hiergegen spricht das Auftreten diabetestypischer Mikroangiopathien bei Patienten mit einem Diabetes mellitus z.B. nach chronischen

Pankreatitiden oder bei Hämochromatosen. Angeführt wird die Studie von IRELAND (1967), die bei 7 von 10 Patienten mit sekundärem Diabetes nach Pankreaserkrankungen eine signifikante Verdickung der Basalmembran in den Glomerula nachweist (in: 90).

Schließlich wurde nie über fortgeschrittene Basalmembranverdickungen ohne gleichzeitigen gestörten Kohlenhydratstoffwechsel berichtet (188).

Die häufig mitgeteilten klinischen Beobachtungen, daß es z.T. grobe Abweichungen von den statistischen Mittelwerten in der Entwicklung der diabetischen Retinopathie gibt, spricht zwar nicht gegen die Bedeutung metabolischer Faktoren, deutet aber auf die Möglichkeiten anderer Einflüsse hin.

Die klinischen Beschreibungen sind häufig, wonach auch Patienten mit offensichtlich guter Stoffwechseleinstellung relativ rasch eine diabetische Gefäßerkrankung entwickeln; andere Patienten mit schlechter Diabeteseseinstellung bleiben dagegen viele Jahre verschont.

Nur gelegentlich wird die diabetische Retinopathie bereits bei der Diagnosestellung des Diabetes beobachtet. GERKE und MEYER-SCHWICKERATH (71) geben sogar fünf Krankheitsfälle an, bei denen eine proliferative Retinopathie erst Anlaß dazu gab, nach einem Diabetes mellitus zu fahnden.

Im Regelfall handelt es sich bei den Fundusveränderungen, die zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose oder kurz danach beobachtet werden, um nicht proliferative Retinopathien. LUNDBAEK (123) gibt dafür 4 Prozent in eigenen Untersuchungen an. Diese seien meist alte Patienten mit leichtem Diabetes gewesen. Gleiches gilt auch für die Patienten der genannten Arbeit von GERKE und MEYER-SCHWICKERATH (71).

Bei derartigen Fällen ist der Beginn der Diabeteserkrankung und somit die vorangegangene Diabetesdauer ungewiß.

Meistens scheint es gerechtfertigt, einen asymptomatischen Diabetes über einige Jahre anzunehmen.

Als weiterer Unsicherheitsfaktor kommt hinzu, daß sich beim Typ II - Diabetiker z.B. durch eine Gewichtsreduktion die diabetische Stoffwechsellage soweit gebessert haben kann, daß zum Zeitpunkt der Fundusinspektion zwar eine diabetische Retinopathie, jedoch kein manifester Diabetes festzustellen sind. Die gleiche Überlegung läßt sich für die Remissionsphase des juvenilen Diabetikers anstellen.

Schließlich muß man der Beobachtung, daß sog. gut eingestellte Diabetiker in einer kurzen Zeitspanne Mikroangiopathien entwickeln, entgegenhalten, daß jede konventionelle Diabetestherapie zu einer Stoffwechseleinstellung führt, die von den physiologischen Verhältnissen stark abweicht.

Trotz Anerkennung der Abhängigkeit der Retinopathieentwicklung von der Dauer des Diabetes und dem Ausmaß der Hyperglykämie, bleiben individuelle Unterschiede im Auftreten der Mikroangiopathie zu erklären. Zusätzliche Beeinflussungen scheinen Zeitpunkt und Geschwindigkeit der Retinopathientwicklung mitzubestimmen.

Die Frage, ob andere bislang unbekannte äußere Faktoren hierbei eine Rolle spielen oder ob eine genetische Disposition richtungsweisend ist, kann z.Zt. nicht mit Sicherheit beantwortet werden.

Dies beruht einmal auf der geschilderten Unzulänglichkeit des statistischen Materials, zum anderen sind die Ergebnisse genetischer Forschungen zwar vielversprechend, z.Zt. jedoch noch keineswegs eindeutig.

5.3 Gibt es eine Korrelation zwischen Diabetes-Typ und Schweregrad oder Art der diabetischen Retinopathie?

In den vorangegangenen Kapiteln wurde die Gültigkeit der metabolischen Theorie an Hand verschiedener Untersuchungsergebnisse belegt. Daraus ergibt sich zwangsläufig, daß die diabetische Retinopathie sich als Funktion der metabolischen Störung darstellt, nicht als Funktion des Diabetestyps.

So belegt z.B. die mehrfach zitierte Studie von PIRART (170), (171) sowohl für insulinpflichtige wie auch für nicht-insulinpflichtige Diabetiker eine Abhängigkeit der diabetischen Retinopathie von der Dauer des Diabetes und dem Grad der Stoffwechselkontrolle.

Tatsächlich gehen die meisten Untersucher von dieser Voraussetzung aus, indem sie den Einfluß verschiedenster Faktoren auf die diabetische Retinopathie allgemein prüfen, ohne auf eine Assoziation zwischen Mikroangiopathie und Diabetestyp einzugehen (z.B. WEST (206), WHO-Studie (96)).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann nicht einmal die Frage endgültig beantwortet werden, ob eine unterschiedliche Inzidenz der diabetischen Mikroangiopathie insgesamt bei Typ I- oder Typ II-Diabetikern besteht.

Die wenigen Arbeiten, die eine Relation zwischen Diabetestyp und Art der Retinopathie angeben, sind wegen statistischer Fehler wenig verlässlich.

Die unter 3.3 angeführte Untersuchung von BODANSKY (15) belegt zwar eine signifikante Assoziation zwischen Typ I-Diabetes und proliferativer Retinopathie sowie zwischen diabetischer Makulopathie und Typ II-Diabetes, sie ist jedoch nach eigenen Angaben der Autoren unzuverlässig bezüglich

der Diabetesdauer. Eine Schlußfolgerung unter Ausschluß dieser Variablen erscheint unzulässig. Mehrere Arbeiten geben eine Korrelation zwischen Insulinpflichtigkeit des Diabetes und diabetischer Retinopathie an. Diese Verknüpfung ist aus zwei Gründen nicht zulässig: erstens ist Insulinbedürftigkeit nicht gleichzusetzen mit Typ I-Diabetes, wie in Kapitel 2.1 erwähnt wurde; zweitens läßt dieser Zusammenhang den möglichen Einfluß der Stoffwechselbelastung außer acht. So gibt z.B. WEST (209) eine Korrelation zwischen schwerer Retinopathieform und Insulinpflichtigkeit bei einer Diabetesdauer über 13 Jahren an, gibt jedoch zu bedenken, daß hiermit evtl. exzessive Hyperglykämiezustände, d.h., eine intensivere metabolische Belastung verknüpft sein könnten.

Bei einer Analyse verschiedenster möglicher Risikofaktoren fand WEST (209) ein sehr ähnliches Verhältnis dieser Faktoren zu einem leichten Retinopathiestadium wie zu fortgeschrittenen Retinopathieformen. WEST konnte keine Risikofaktoren identifizieren, die spezifisch mit einem bestimmten Typ der retinalen Läsion verknüpft waren.

Aus dem Gesagten ist zu schließen, daß derzeit keine Korrelation zwischen Diabetes-Typ und Schweregrad oder Art der diabetischen Retinopathie bekannt ist.

5.4 Bedeutung der ätiologischen Faktoren für die Prophylaxe und Therapie der Retinopathia diabetiker

Bedingt durch die Unsicherheit in der Wertung der Risikofaktoren ist eine therapeutische Beeinflußbarkeit der Progredien diabetischen Retinopathie nur schwer möglich über die Ausschaltung von einzelnen Faktoren..

Alle als sicher oder wahrscheinlich eingestuften Risikofaktoren sollten Berücksichtigung finden; insbesondere sollte

die rechtzeitige Verbesserung der Stoffwechseleinstellung an erster Stelle stehen. Möglichkeiten hierzu sind gegeben durch die Intensivierung der konventionellen Therapie, aber auch durch neuere Behandlungswege, wie z.B. die computergesteuerten "künstlichen Pankreata", die Insulin-Infusionspumpen oder die Pankreas- und Inselzelltransplantationen.

Zum anderen gilt die lokale Therapie durch panretinale Photokoagulation als Therapie der Wahl bei bestehender praeproliferativer und proliferativer diabetischer Retinopathie.

6. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war eine Darstellung der ätiologisch bedeutsamen Faktoren für die Entwicklung und Progredienz der diabetischen Retinopathie in Form einer sich-tenden und wertenden Literaturübersicht. Hierbei sollten auch allgemeinmedizinische Faktoren berücksichtigt werden.

Nach Darstellung von Klassifikation, Pathogenese und typischen Komplikationen der Grunderkrankung Diabetes mellitus in Kapitel 2, wurde in Kapitel 3 eingegangen auf die diabetische Retinopathie.

In Kapitel 4 wurden zunächst die Faktoren, die als ätiologisch bedeutsam für die diabetische Retinopathie diskutiert werden, aus den Literaturangaben referiert. Eine Wertung erfolgte anschließend in Kapitel 5.

Zusammenfassend läßt sich ableiten, daß bislang vorliegende Befunde in erster Linie die metabolische Theorie für die Progredienz der diabetischen Retinopathie unterstützen, d.h., die Bedeutsamkeit der Stoffwechseleinstellung direkt und in Verbindung mit den ebenfalls dargestellten funktionellen Störungen unterstreichen. Während Dauer der Grunderkrankung und Güte der Stoffwechseleinstellung in den Anfangsstadien der diabetischen Retinopathie beide einen gesicherten Einfluß auf die Entwicklung der Mikroangiopathie aufweisen, verläuft die Retinopathie ab einem gewissen Grad möglicherweise als eigenständige Entwicklung, d.h., unabhängig von der Stoffwechselführung.

Die Arbeit nennt ferner den Hypertonus als einen ätiologisch sehr wahrscheinlich bedeutsamen Faktor, während der Einfluß von genetischen Determinanten, Wachstumshormon und Somatomedinen, Magnesium und Rauchen aus den verschiedensten Gründen als ungewiß eingestuft wird.

Ohne Einfluß bzw. mit wenig wahrscheinlichem Einfluß auf die Retinopathieentwicklung erscheinen andere nachgeprüfte Faktoren: Adipositas, Hyperlipidämie, Insulin, Glukagon und immunologische Faktoren.

Die Arbeit schließt mit einem Hinweis auf die Bedeutung der ätiologischen Faktoren für die Therapie und Prophylaxe der diabetischen Retinopathie.

LITERATUR

- 1) AIELLO, L.M., RAND, L.I. et al.: Nonocular clinical risk factors in the progression of diabetic retinopathy. In: LITTLE, H.L., PATZ, R.L., FORSHAM, P.H. (Hrsg.): Diabetic Retinopathy. Thieme-Stratton, New York (1983)
- 2) ALMER, L.O., PANDOLFI, M.: Fibrinolysis and diabetic retinopathy. (1976) In: BALLY, C.: Microangiopathy - multiple causes for the same disorder. (6)
- 3) ASHTON, N.: Vascular basement membrane changes in diabetic retinopathy (1974). In: McMILLAN, D.E.: Alterations in capillary basement membrane in diabetes. (134)
- 4) ASHTON, N.: Pathogenesis of diabetic retinopathy. In: LITTLE, H.L., PATZ, A., JACK, R.L., FORSHAM, P. (Hrsg.): Diabetic Retinopathy. Thieme-Stratton, New York (1983)
- 5) AZIS, S. et al.: Effect of smoking on diabetic retinopathy. J.Egypt.Med.Assoc. 61, 743 (1978)
- 6) BALLY, C.: Microangiopathy multiple causes for the same disorder. Workshop Diabetic Retinopathy. Bern, 5. Nov. 1977, S. 5
- 7) BALODIMOS, .: Diabetic nephropathy (1969). In: WEST, K.M.: Epidemiology of Diabetes and its vascular lesions. (206)
- 8) BARKER, C.F.: Transplantation of the islets of Langerhans and histocompatibility of endocrine tissue (1975). In: STANDL, E.: Zur Pathogenese der diabetischen Retinopathie: Untersuchungen im Grenzbereich zwischen Diabetologie und Hämatologie. (191)

- 9) BARRAS, J.P. et al.: Behandlung der Hyper-viskosität bei diabetischer Retinopathie mit Doxium^R. Vasa 9, 1 (1980)
- 10) BEESON, P.B., McDERMOTT, W., WYNGAARDEN, J.B. (ed.): Cecil - Textbook of medicine. Philadelphia - London, Toronto: W.B. Saunders Comp. (1979)
- 11) BELLOWS, J.G.: Prevention of diabetic retinopathy. Comp.Ther. 5, 3 (1980)
- 12) BENARROCK, I.S. et al.: Bewertung von Kalziumdobesilat bei d.R. Ophthalmologica 174, 47 (1977)
- 13) Van BIJSTERVELD, O.P. et al.: The effect of calciumdobesilate on albumin leakage of the conjunctival vessels. Current Eye Research 1, 425 (1981)
- 14) BODANSKY, H.J. CUDWORTH, A.G. et al.: Diabetic retinopathy and its relation to type of diabetes: review of a retinal clinic population. British Journal of Ophthalmology 66, 496 (1982)
- 15) BODANSKY, H.J. et al.: Genetic and immunologic factors in microvascular disease in type I insulin - dependent diabetes. Diabetes 31, 70 (1982)
- 16) BOECKER, W. (Hrsg.): D.m. 9. Bad Mergentheimer Stoffwechseltagung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- 17) BÖHME, H.: Die therapeutische Beeinflußbarkeit der Endstrombahn. Therapiewoche 25, 5002 (1975)
- 18) BRADLEY, R.F., RAMOS, E.: The Eye and Diabetes. In: MARBLE, A., WHITE, P. (Hrsg.): Joslin's Diabetes mellitus. Lea & Febiger, Philadelphia (1971)

- 19) BRESNICK, G.H. et al.: Fluorescein Angiographic and clinicopathologic findings. In: LITTLE, H.L., PATZ, A., JACK, R.L., FORSHAM, P.H. (Hrsg.): Diabetic Retinopathy. Thieme-Stratton, New York (1983)
- 20) BRUNEDER, H., KLEIN, H.J.: Hyperlipoproteinämie bei Diabetikern. Behandlungserfolge mit Bezafibrat. Dtsch. med. Wschr. 106, 1653 (1981)
- 21) BUDDECKE, E.: Grundriß der Biochemie, Walter de Gruyter, Berlin - New York (1973)
- 22) BURTON, .: Diabetic retinopathy following total pancreatectomy (1957). In: CREUTZFELDT, W. Der Diabetes des pankreaslosen Menschen. (34)
- 23) BUSCHMANN, W., ANGELE, W.: Augenveränderungen bei Hypertonie und Diabetes. Therapiewoche 31, 4397 (1981)
- 24) CAHILL, G.F. et al.: Insulin-dependent D.m: The initial lesion. New England Journal of Medicine 304, 1454 (1981)
- 25) CAIRD, G.: Prognosis for vision in diabetic retinopathy (1963). In: JENSEN, V.A., LUNDBAEK, K.: The eye in diabetes mellitus. (97)
- 26) CAIRD, G.: Diabetic retinopathy: a further study of prognosis for vision (1968). In: WEST, K.M.: Epidemiology of Diabetes and its vascular lesions. (206)
- 27) CAMBIE, E.: Fluorangiographic Classification of diabetic retinopathy - therapeutic applications. In: LITTLE, H.L., PATZ, A., JACK, R.L., FORSHAM, P. (Hrsg.): Diabetic Retinopathy. Thieme Stratton, New York (1983)

- 28) CASTLEDEN, W.M. et al.: Haemoglobin, smoking and peripheral vascular disease. Journal of the Royal Society of Medicine 74, 586 (1981)
- 29) CERASI, E., LUFT, R. (Hrsg.): Pathogenesis of diabetes mellitus. Proceedings of the 13. Nobel Symposium, Stockholm, September 1969
- 30) COGAN, D.G., KUWABARA, T.: Capillary shunts in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Diabetes 12, 293 (1963)
- 31) COLLIER, B.S. et al.: Plasma cofactors of platelet function: Correlation with diabetic retinopathy and hemoglobins A_{1a-c}. Study in diabetic patients and normal persons. Ann.Intern.Med. 88, 311 (1978)
- 32) COLWELL, J.A. et al.: Platelet function and diabetes mellitus. Med.Clin.North.Amer. 62, 753 (1978)
- 33) COLWELL, J.A.: Platelets and diabetic retinopathy. In: LITTLE, H.L., PATZ, A., JACK, R.L., FORSHAM, P.H. (Hrsg.): Diabetic Retinopathy. Thieme Stratton, New York (1983)
- 34) CREUTZFELDT, W.: Der Diabetes des pankreaslosen Menschen. In: PFEIFFER, E.F. (Hrsg.): Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. II. J.F. Lehmanns Verlag, München (1971)
- 35) CUDWORTH, A.G.: Current concepts of aetiology: Type I (insulin dependent) d.m. BELLINGHAM, A.J., Advanced Medicine (Symposium), Pitman Medical 16, 123 (1980)

- 36) CUDWORTH, A.G.: Diabetes and its late complications. John Libbey, London 1-3, o.J.
- 37) CUNHA-VAZ, J.G. et al.: Detection of early retinal changes in diabetes by vitreous fluorophotometry. Diabetes 28, 16 (1979)
- 38) DECKERT, .: Prognosis of proliferative retinopathy in juvenile diabetes (1967). In: WEST, K.M. Epidemiology of Diabetes and its vascular lesions. (206)
- 39) DECKERT, T. et al.: Basement membrane thickness, insulin antibodies and HLA-antigens in long standing insulin dependent diabetics with and without severe retinopathy. Diabetologica 17, 91 (1979)
- 40) DITSCHUNEIT, H.: Makroangiopathie bei Diabetes mellitus. In: BOECKER, W. (Hrsg.): Diabetes mellitus. 9. Bad Mergentheimer Stoffwechseltagung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1977)
- 41) DITSCHUNEIT, H.: Neuere Konzepte zur diabetischen Makroangiopathie. Dtsch. Ärzteblatt 20, 31 (1982)
- 42) DITTMAR, P.: Unterstützung der Lichtkoagulation mit Calciumdobesilat. Klin.Mbl.Augenheilk. 174, 753 (1979)
- 43) DITZEL, J.: STANDL, E.: The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus. Acta Med. Scand. (Suppl.) 578, 49 (1975)
- 44) DITZEL, J.: VESTI NIELSEN, N., KJAERGAARD, J.J.: Haemoglobin A_{1C} and red cell oxygen release capacity in relation to early retinal changes in newly discovered overt and chemical diabetics. Metabolism 28, 440 (1979)

- 45) DORNAN, T., TURNER, R.: Factors protective against retinopathy in insulin-dependent diabetics free of retinopathy for 30 years. British Medical Journal 285, 1073 (1982)
- 46) DOYLE, : Fatal diabetic glomerulosclerosis after total pancreatectomy (1964). In: CREUTZFELDT, W. Der Diabetes des pankreaslosen Menschen. (34)
- 47) DUANE, T.D.: Diabetic Retinopathy. Clinic Ophthalmology 3, 1 (o.J.)
- 48) DUNN, P.J.: The association between diabetic retinopathy and skeletal muscle capillary basal lamina thickening corrected for the influence of age and duration of diabetes (1979): In: McMILLAN, D.E.: Alterations in capillary basement membrane in diabetes. (134)
- 50) EDINGTON, G.M., SARKIES, J.W.R.: Two cases of sickle cell anemia associated with retinal microaneurism (1952). In: DITZEL, J., STANDL, E.: The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus. (43)
- 51) EGGSTEIN, M., LUFT, D., von OLDERSHAUSEN, H.-F.: Diabetes mellitus. In: GROSS, SCHÖLMERICH (Hrsg.): Lehrbuch der Inneren Medizin. Schattauer Verlag, 6. Aufl., 1982
- 52) ELAHI, D. et al.: Feedback inhibition of insulin secretion by insulin: relation to the hyperinsulinemia of obesity. New Engl. Med. 306, 1196 (1982)
- 53) ELLENBERG, M. und RIFKIN, H. (ed.): D.m., theory and practice. Mc Graw-Hill, New York, Düsseldorf (1970)

- 54) ELLIOT, R.B. et al.: Partial preservation of pancreatic β -cell function in children with diabetes. Lancet II (1981) S. 1
- 55) ENGERMANN, R.L., BLOODWORTH, J.M.: Experimental diabetic retinopathy in dogs (1965). In: WALDHÄUSL, W.: Die diabetische Mikroangiopathie (203)
- 56) ENGERMANN, R., BLOODWORTH, J.M.B.: Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. Diabetes 26, 760 (1977)
- 57) ESCHWEGE, E., TCHOBROUTSKY, G. et al.: Delayed progression of diabetic retinopathy by devided insulin administration: A further follow-up. Diabetologica 16, 13 (1979)
- 58) ESMAN, .: Types of exsudates in diabetic retinopathy (1963). In: JENSEN, V.A., LUNDBAEK, K.: The eye in diabetes mellitus. (97)
- 59) L'ESPERANCE, F.A., JAMES, W.A.: The problem of diabetic retinopathy. In: LITTLE, H.L., PATZ, A., JACK, R.L., FORSHAM, P.H. (Hrsg.): Diabetic Retinopathy. Thieme-Stratton, New York (1983)
- 60) FEDERLIN, K., SCHATZ, H.: Zur Pathogenese des D.m. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 26, 1370 (1982)
- 61) FERNER, H.: Die Wirkung der Hypophysektomie auf das Zell der Inseln bei Ratten und Meerschweinchen (1953). In: WEINGES, K.F., MASKE, H.: Die Inselzell-hormone: Sekretion und Stoffwechsel des Glukagons. (205)

- 62) FISCHER, F.: Retinopathia proliferans: am Anfang des D.m. Klin. Mbl. Augenheilkunde 176, 453 (1980)
- 63) FÖRSTER, H., MEHNERT, H.: Kohlenhydratstoffwechsel. In: SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1976)
- 64) FORSHAM, P.H.: Pathogenesis and pathophysiology of diabetes mellitus. In: LITTLE, H., PATZ, A., JACK, R.L., FORSHAM, P.H. (Hrsg.): Diabetic Retinopathy. Thieme Stratton, New York (1983)
- 65) FRASER, T.R.: The place and effect of pituitary ablation for diabetic retinopathy (1974). In: WALDHÄUSL, W.: Die diabetische Mikroangiopathie. (203)
- 66) FREYLER, H., SEHORST, W.: Gefäßabdichtung bei d.R. durch Kalziumdobesilat. Klin. Mbl. Augenheilk. 164, 246 (1974)
- 67) FREYLER, H., EGERER, I.: Retinale Hyperpermeabilität - ein Frühsymptom der d.R. und seine Behandlung. Wiener Klinische Wochenschrift 87, 206 (1975)
- 68) GABBAY, K.H.: Glycosylated hemoglobin and diabetic control. New Engl. J. Med. 295, 443 (1976)
- 69) GARNER, A.: Developments in the pathology of diabetic retinopathy: a review. Journal of the Royal Society of Medicine 74, 427 (1981)
- 70) GAY, A.J., ROSENBAUM, A.L.: Retinal artery pressure in asymptomatic diabetic retinopathy (1966). In: LEOPOLD, I.H.: The eye and diabetes mellitus. (114)

- 71) GERKE, E., MEYER-SCHWICKERATH, G.: Proliferative diabetische Retinopathie zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose. Klin. Mbl. Augenheilk. 182, 36 (1983)
- 72) GLASER, B., PATZ, A.: Neovascularization: Current Concepts. In: LITTLE, H.I., PATZ, A., JACK, P.L., FORSHAM, P.H. (Hrsg.): Diabetic Retinopathy. Thieme-Stratton, New York (1983)
- 73) GOLDMANN, S.F.: Das Haupt-Histokompatibilitätssystem HLA und die Genetik der Zuckerkrankheit, Deutsches Ärzteblatt 17, 45 (1982)
- 74) GORSUCH, A.N. et al.: Evidence for a long prediabetic period in Type I d.m. Lancet (1981), S. 1363
- 75) GORSUCH, A.N., CUDWORTH, A.G. et al.: Can future Type I diabetes be predicted? A study in families of affected children. Diabetes 31, 862 (1982)
- 76) GRAY, R.S. et al.: HLA antigens and other risk factors in the development of retinopathy in type I diabetes. British Journal of Ophthalmology 66, 280 (1982)
- 77) GRIES, F.A., VOGELBERG, K.H., KOSCHINSKY, T.: Diabetes und Fettstoffwechsel, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 87, 1515 (1981)
- 78) GRIES, A., CICUNIR, I., BERGER, H.: Die diabetische Polyneuropathie. Deutsches Ärzteblatt 32, 25 (1983)
- 79) GROSS, R.: Resorptionsverzögerung als viertes therapeutisches Prinzip der Diabetesbehandlung. Dtsch. Ärztebl. 7, 50 (1983)
- 80) HAIMOVICI, H.: Peripheral Arterial Disease in Diabetes mellitus. In: ELLENBERG, M., RIFKIN, H. (Hrsg.): Diabetes mellitus: Theory and Practice. Mc Graw - Hill, New York (1970)

- 81) HANSEN, R.O., LUNDBAEK, K.: The basement membrane morphology in diabetes mellitus. In: ELLENBERG, M., RIFKIN, H. (Hrsg.): Diabetes mellitus: Theory and Practice. Mc Graw-Hill, New York (1970)
- 82) HASSELBLATT, A.: Orale Diabetestherapie. Zeitschr. für Allgemeinmedizin 26, 1384 (1982)
- 83) HASSLACHER, Ch. et al.: Influence of calcium dobesilate on the raised synthesis of basement membrane collagen in diabetic rats. Res. Exp. Med. 178, 75 (1980)
- 84) HERBOLZHEIMER, W.: Diabetische Mikroangiopathie bei D.m. Zeitschr. für Allgemeinmedizin 26, 1375 (1982)
- 85) HORNBOSTEL, H. et al.: Innere Medizin in Praxis und Klinik, Bd. I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973
- 86) HORNBOSTEL, H., KAUFMANN, W., SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): Innere Medizin in Praxis und Klinik, Bd. IV, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973
- 87) HOUSTON, A.: Retinopathy in the Poole area: an epidemiological inquiry. In: ESCHWEGE, E. (Hrsg.): Advances in diabetes epidemiology. Elsevier Bio-medical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 1982
- 88) HOWARD, C.F.: Basement membrane thickening in muscle capillaries of normal and spontaneously diabetic Macaca nigra. In: Spiro, R.G.: Search for a biochemical basis of diabetic microangiopathy, (190)
- 89) HUDOMEL, J.: Effect of calcium dobesilate on blood hyperviscosity in cases of diabetic retinopathy, Ophthalmic Research 9, 25 (1977)

- 90) IRELAND, J.T.: Glomerular ultrastructure in secondary diabetics and normal subjects. (1967) In: OSTERBY, R. LUNDBAEK, K.: The basement membrane morphology in diabetes mellitus (153),
- 91) IRVING, A.R.: Diabetic retinopathy. Pathogenesis as a guide to therapy. Annales of Ophthalmology, January 1980, S. 13
- 92) JACKSON, W.P.U.: On diabetes mellitus (1964) In: KNOWLES, H.C.: Control of diabetes and the progression of vascular disease (105),
- 93) JANKE, E.K.: 5-Jahres-Mortalität von ambulanten Diabetikern und assoziierte kardiovaskuläre Risikofaktoren. Vortrag: 17. Jahrestg. Dtsch. Diab.-Ges., 1982, Berlin, Diabetes Report 5, 2 (1982)
- 94) JANKE, H.U., STANDL, E., MEHNERT, H.: Diabetische Mikroangiopathie. Pathologische Konzepte, Hrsg.: Delalande Arzneimittel GmbH, Köln, o.J.
- 95) JANKA, H.K., STANDL, A., HOLLER, H.D., MEHNERT, H.: Kohlenhydratstoffwechsel unter Bezafibrat-Therapie, Münch. med. Wschr. 124, 535 (1982)
- 96) JARRETT, R.J., KEEN, H.: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes: 3. Microvascular disease. Diabetes Care 2, 196 (1979)
- 97) JENSEN, V.A., LUNDBAEK, K.: The eye in diabetes mellitus. In: PFEIFFER, E.F.: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. II, J. F. Lehmanns Verlag, München, 1977
- 98) JOB, .: Relationship between diabetic retinopathy, blood pressure, body weight and serum lipid level (1973) In: WEST, K.M.: Epidemiology of Diabetes and its vascular lesions. (206)

- 99) JÜTTE, A.: Diabetische Retinopathie, Dtsch. Med. Wochenschrift 29 / 30, 923 (1981)
- 100) KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972
- 101) KELLER, K., BERGER, W.: Pathogenetische Grundlagen einer neuen Einteilung des Diabetes mellitus. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 71, Nr. 30, (1982)
- 102) KILO, C., VOLGER, N.J., WILLIAMSON, J.E.: Muscle capillary basement membrane changes related to aging and to diabetes mellitus. Diabetes 21, 881 (1972)
- 103) KLEMP, P. et al.: Smoking reduces insulin absorption from subcutaneous tissue. Brit. Med. J. 284, 237 (1982)
- 104) KNOWLER, W.C., BENNETT, P.H., BALLINTINE, E.J.: Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure. New England Journ. Med. 302, 645 (1980)
- 105) KNOWLES, H.C.: Control of diabetes and the progression of vascular disease. In: ELLENBERG, M., RIFKIN, H. (Hrsg.), Diabetes mellitus: Theory and Practice, Mc Graw - Hill, New York 1970
- 106) KOHNER, O.: Diabetic retinopathy. In: WEST, K.M.: Epidemiology of Diabetes and its vascular lesions (206), (1975)
- 107) KOJIMA, .: Diabetic retinopathy. In: TSUJI (Hrsg.): Diabetes mellitus in Asia. Experta Medica Foundation, Amsterdam, 1971

- 108) KOLB, H., GRIES, F.A.: Viruserkrankungen, Autoimmunität und Insulinmangel-Diabetes. Dtsch. Ärztebl. 18, 39 (1982)
- 109) KOTTKE, B.A.: Pathogenesis of atherosclerosis. Mayo Clin. Proc. 53, 35 (1978)
- 110) KUZUYA, K.: Diabetes in Japan (1970). In: TSUYI (Hrsg.): Diabetes mellitus in Asia. Experta Medica Foundation, Amsterdam, 1971
- 111) KUZUYA, T. et al.: Family histories of diabetes among Japanese patients with type I and type II diab. Diabetologia 22, 372 (1982)
- 112) LAURITZEN, T. et al.: Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy. Lancet 16, 121 (1982)
- 113) LAURITZEN, T.: LARSEN, H.W., DECKERT, T. and The Steno Study Group: Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. Lancet 29, 200 (1983)
- 114) LEOPOLD, I.H.: The eye and diabetes mellitus. In: ELLENBERG, M., RIFKIN, H. (Hrsg.): Diabetes mellitus Theory and Practice. Mc Graw-Hill, New York 1970
- 115) LESLIE, R.D.G. et al.: Diabetic retinopathy in identical twins. Diabetes 31, 19 (1982)
- 116) LITTLE, H.L., SACKS, A. et al.: Current concepts on pathogenesis of diabetic retinopathy: a dysproteinemia. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 75, 397 (1977)

- 117) LITTLE, H.L.: Role of blood elements in the pathogenesis of diabetic retinopathy. In: LITTLE, H.L., PATZ, A., JACK, R.L., FORSHAM, P.H. (Hrsg.): Diabetic Retinopathy. Thieme-Stratton, New York 1983
- 118) LITTLE, H.L.: Role of abnormal carbohydrate metabolism and growth hormone in the pathogenesis of diabetic retinopathy. In: LITTLE, S.L., PATZ, A., JACK, R.L., FORSHAM, P.H. (Hrsg.): Diabetic Retinopathy. Thieme-Stratton, New York 1983
- 119) LITTLE, H.L., PATZ, A., JACK, R.L., FORSHAM, P.H. (Hrsg.): Diabetic Retinopathy. Thieme-Stratton, New York 1983
- 120) LUDVIGSSON, J. et al.: Plasmapheresis in the initial treatment of insulin-dependent diabetes mellitus in children. Brit. Med. J. 286, 176 (1983)
- 121) LUFT, R.: Hypophysectomy in man: Experiences in severe diabetes mellitus. J. Clin. Endocr. 15, 391 (1955)
- 122) LUNDBAEK, K.: Long-term diabetes. In: JENSEN, V.A., LUNDBAEK, K.: The eye in diabetes mellitus (97), (1953)
- 123) LUNDBAEK, K.: Diabetic retinopathy in newly diagnosed diabetes mellitus. Acta Medica Scandinavica 53, (1955)
- 124) LUNDBAEK, K.: Diabetic Angiopathy. In: PFEIFFER, E.F. (Hrsg.): Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. II, J.F. Lehmanns Verlag, München 1969
- 125) LUNDBAEK, K.: Growth hormone's role in diabetic microangiopathy. Diabetes 25, Suppl. 2, 845 (1976)

- 126) MARKS, H., KRALL, L., WHITE, P.: Epidemiology and detection of diabetes. In: MARBLE, A., WHITE, P. (Hrsg.): Joslin's Diabetes mellitus. Lea & Febiger, Philadelphia 1971 .
- 127) MARBLE, A.: Current concepts of diabetes. In: MARBLE, A., WHITE, P. et al.: Joslin's Diabetes mellitus. Lea & Febiger, Philadelphia 1971
- 128) MARTIN, T.E., YOUNG, F.G.: Experimental Diabetes following Growth-Hormone. In: PFEIFFER, E.F. (Hrsg.): Handbuch des D.m., Bd. I, J.F. Lehmanns Verlag, München 1969
- 129) MAUER, S.M. et al.: Studies of diabetic nephropathy in animals and man. Diabetes 25, Suppl. II, 850 (1976)
- 130) MAUER, S.M.: Development of diabetic vascular lesions in normal kidneys transplanted into patients with diabetes mellitus (1976) In: STANDL, E.: Diabetische Microangiopathie: neuere Konzepte zur Pathogenese (191), (1976)
- 131) Mc DONALD, G.W.: The epidemiology of diabetes. In: ELLENBERG, M., RIFKIN, H. (Hrsg.): Diabetes mellitus: Theory and practice. Mc Graw-Hill, New York 1970
- 132) Mc MILLAN, d.E.: Deterioation of the micro-circulation in diabetes. Diabetes 24, 944 (1975)
- 133) Mc MILLAN, D.E. et al.: Reduced erythrocyte deformability in diabetes. Diabetes 27, 895 (1978)
- 134) Mc MILLAN, D.E.: Alterations in capillary basement membrane in diabetes. In: LITTLE, H.L., PATZ, A., JACK, R.L., FORSHAM, P.H. (Hrsg.): Diabetic Retinopathy. Thieme-Stratton, New York 1983

- 135) Mc NAIR, P. et al.: Hypomagnesemia, a risk factor in diabetic retinopathy. *Diabetes* 27, 1075 (1978)
- 136) MEHNERT, H.: Diabetische Mikroangiographie und Stoffwechselkontrolle. *Dtsch. Med. Wschr.* 94, 42 (1969)
- 137) MEHNERT, H.: Diabetes mellitus. In: Hornbostel, H., KAUFMANN, W., SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): *Innere Medizin in Praxis und Klinik*, Bd. IV, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973
- 138) MEHNERT, H., SCHÖFFLING, K. (Hrsg.): *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Thieme Verlag, Stuttgart 1974
- 139) MEHNERT, H., BACHMANN, W., HASELBECK, M.: Diabetesdiagnostik: Laboratoriumsuntersuchungen und Stadieneinteilung. *Dt. Ärztebl.* 19, 47 (1982)
- 140) MEISSNER, W.A., LEGG, M.A.: The pathology of diabetes. In: MARBLE, A., WHITE, P. (Hrsg.): *Joslin's diabetes mellitus*. Lea & Febiger, Philadelphia 1971
- 141) MERIMEE, T.J.: A follow-up study of vascular disease in growth-hormone-deficient dwarfs with diabetes. *New Engl. J. Med.* 298, 1217 (1978)
- 142) MEYTHALER, H.: Retinopathia diabetica. *Klinikarzt* 7, 48 (1978)
- 143) MOGENSEN, C.E.: Antihypertensive treatment inhibiting the progression of diabetic nephropathy. *Acta Endocrinologica* 94, Suppl. 238, 103 (1980)
- 144) MOGENSEN, C.E.: High blood pressure as a factor in the progression of diabetic nephropathy. *Acta Med. Scand. Suppl.* 602, 29 (1977)

- 145) MURPHY, R.P., PATZ, A.: The natural history and management of nonproliferative diabetic retinopathy. in: LITTLE, H.L., PATZ, A.: JACK, R.L., FORSHAM, P.H. (Hrsg.): Diabetic Retinopathy. Thieme-Stratton, New York 1983
- 146) NÄTHKE, H.E. et al.: Prospective Untersuchungen zur Retinopathie und Basalmembrandicke von Muskelkapillaren bei Typ I-Diabetes. Diabetes Report 6, 2 (1983)
- 147) NATIONAL DIABETES DATA GROUP: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. In: Diabetes 28, 1039 (1979)
- 148) NAUMANN, G.O.H.: Pathologie des Auges. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1980
- 149) NEMETH, B. et al.: Effect of calcium dobesilate on circulatory disorders of the retina with special emphasis on diabetic retinopathy. Ophthalmologica 170, 434 (1975)
- 150) NIELSEN, M.M., HJOLLUND, E.: Smoking and diabetic microangiopathy. Lancet 2, 533 (1978)
- 151) NILSSON, .: The Kristianstad Survey II: Studies in a representative adult diabetic population with special reference to comparison with an adequate control group (1967). In: WEST, K.M.: Epidemiology of Diabetes and its vascular lesions (206)
- 152) NOTKINS, A.L.: Ursachen des Diabetes. Spektrum der Wissenschaft 1, 36 (1980)

- 153) OSTERBY, R., LUNDBAEK, K.: The basement membrane morphology in diabetes mellitus. In: ELLENBERG, M., RIFKIN, H. (Hrsg.): Diabetes mellitus: Theory and Practice. Mc Graw-Hill, New York 1970
- 154) O'SULLIVAN, J.B., WILLIAMS, R.F., Mc DONALD, G.W.: The prevalence of diabetes mellitus and related variables; a population study in Sudbury, Massachusetts, J. Chron. Dis. 20, (1967)
- 155) OSUNTOKUN, .: Diabetic retinopathy in Nigerians: a study of 758 patients. (1969). In: WEST, K.M.: Epidemiology of Diabetes and its vascular lesions (206)
- 156) PAETKAU, M.E.: Diabetic retinopathy and smoking. Lancet 2, 1098 (1978)
- 157) PANZRAM, G., ZABEL-LANGHENNING, R.: Prognose des D.m. bei einer geographisch definierten Bevölkerungsgruppe. Diabetologia 20, 587 (1981)
- 158) PAOLETTI, R.: Wechselwirkungen zwischen Thrombozyten und Gefäßwand bei Hypercholesterinämie. Med. Klinik 8, 256 (1983)
- 159) PARVING, H.H. et al.: The effect of metabolic regulation on microvascular permeability to small and large molecules in short-term juvenile diabetics. Diabetologica 12, 161 (1976)
- 160) PASCHEN, K. et al.: Magnesiumstoffwechsel beim Diabetes mellitus. Magnesium-Bulletin 1a, 307 (1981)
- 161) PATTERSON, C.: Epidemiology of type I diabetes in Scotland 1968-1976: Evidence of an increasing incidence. Diabetologica 24, 238 (1983)

- 162) PENSE, G., PANZRAM, G. et al.: Qualität der Stoffwechselführung und Angiopathie bei 180 Langzeitdiabetikern mit mindestens 20-jähriger Krankheitsdauer. Schweiz. med. Wschr. 103, (1973)
- 163) PETRIDES, P., WEISS, L., WIELAND, O.H.: Diabetes mellitus. Urban & Schwarzenberg, München 1976
- 164) PFEIFFER, E.F.: Die Inselzellhormone: Insulinsekretion in vivo (tierexperimentelle Befunde). In: Handbuch des D.m., Bd. I, J.F. Lehmanns Verlag, München 1969
- 165) PFEIFFER, E.F.: Hypoglycemia in Diabetics. Horm. Metab. Res., Suppl. 6, 112 (1976)
- 166) PFEIFFER, E.F.: Wohin tendiert die Diabetologie? Teil II: Diagnose und Therapie. Dtsch. Ärztebl. 16, 55 (1982)
- 167) PFEIFFER, E.F.: Wohin tendiert die Diabetologie? Teil I: Ätiologie und Pathogenese. Dtsch. Ärztebl. 15, 38 (1982)
- 168) PFEIFFER, E.F.: Die pathogenetische Einteilung des D.m. als Basis von Therapieplan und Prognose. Dtsch. Ärztebl. 33, 17 (1982)
- 169) PIPER, W.: Innere Medizin. Springer Verlag, Berlin, Berlin, Heidelberg, New York 1974
- 170) PIRART, J.: Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Part I: Diabetes Care, Vol. 1, No 3, 168 (1978)

- 171) PIRART, J.: Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Part II: Diabetes Care, Vol. 1, No 4, 252 (1978)
- 172) POULSEN, J.E.: Houssay phenomenon in man: Recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmonds disease. Diabetes 2, 7 (1953)
- 173) RASKIN, P.: Diabetic regulation and its relationship to microangiopathy. Metabolism 27, 235 (1978)
- 174) RIASKOFF, S.: Therapeutische Konsequenzen der diabetischen Retinopathie. Klinikarzt 7, 40 (1978)
- 175) ROTH, P., WERNER, E.: Lebensnotwendig: Magnesium. Münch. med. Wschr. 120, 1105 (1978)
- 176) SAKURAMI, T. et al.: Antibodies to Coxsackie B viruses and HLA in Japanese with Juvenile-Onset type I d.m. Diabetologica 22, 375 (1982)
- 177) SALANS, L.B.: Obesity, carbohydrate metabolism, and diabetes mellitus. In: ELLENBERG, M., RIFKIN, H. (Hrsg.): Diabetes mellitus: Theory and Practice, Mc Graw-Hill, New York 1970
- 178) SAUER, H.: Möglichkeiten und Grenzen der Insulintherapie. Dt. Ärztebl. 24, 29 (1982)
- 179) SCHETTLER, G.: Das Arterioskleroseproblem. Dt. Ärztebl. 11, 735 (1977)
- 180) SCHLIACK, V.: Die Verbreitung des Diabetes mellitus und Vorkommen in Europa und Amerika. In: PFEIFFER, E.F. (Hrsg.): Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. II J.F. Lehmann Verlag, München 1971

- 181) SCHMID-SCHÖNBEIN, H., VOLGER, E.: Red-cell aggregation and red-cell deformability in diabetes. *Diabetes* 25, Suppl. 2, 897 (1976)
- 182) SCHÜTZ, R.M.: Internistische Gesichtspunkte bei okulären Zirkulationsstörungen. *Ophthalmologica* 180, 75 (1980)
- 183) SEVIN, R., CUENDET, J.-F.: The action of calcium dobesilate on capillary permeability in diabetics. *Ophthalmologica* 162, 33 (1971)
- 184) SHABO, A. et al.: Immunogenetic vasculitis and its role in diabetic ocular disease. In: LITTLE, H.L., PATZ, A., JACK, R.L., FORSHAM, P.H. (Hrsg.): *Diabetic Retinopathy*. Thieme-Stratton, New York 1983
- 185) SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): *Klinische Pathophysiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976
- 186) SIPERSTEIN, M.D. et al.: Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic and prediabetic patients. *Journal of Clin. Invest.* 47, 1973 (1968)
- 187) SKYLER, J.: Complications of Diabetes mellitus: relationship to metabolic dysfunction. *Diabetes Care* 2, 499 (1979)
- 188) SPIRO, R.G.: Chemistry and metabolism of the basement membrane. In: ELLENBERG, M., RIFKIN, H., (Hrsg.): *Diabetes mellitus: Theory and Practice*. Mc Graw - Hill, New York 1970
- 189) SPIRO, R.G.: Glycoproteins and diabetic microangiopathy. In: MARBLE, A., WHITE, P. (Hrsg.): *Joslin's Diabetes mellitus*. Lea & Febiger, Philadelphia 1971

- 190) SPIRO, R.G.: Search for a biochemical basis of diabetic microangiopathy. Diabetologia 12, 1 (1976)
- 191) STANDL, E.: Diabetische Mikroangiopathie: neuere Konzepte zur Pathogenese. Dtsch. Med. Wschr. 103, 841 (1978)
- 192) STANDL, E.: Zur Pathogenese der diabetischen Retinopathie: Untersuchungen im Grenzbereich zwischen Diabetologie und Hämatologie. Diabetologie-Informationen 2, 8 (1981)
- 193) STARKE, A. et al.: ERhöhte Plasma-Glukagon-Spiegel bei Adipositas. Abstr. diab. 12, 17 (1982)
- 194) STREMPER, I., STRAUB, W.: Diabetische Augenerkrankungen. Internistische Welt 6, 243 (1981)
- 195) STUDER, H.: Wenig beachtete Ionen: Magnesium und Phosphor. Schweiz. med. Wschr. 108, 439 (1978)
- 196) TATTERSALL, R.B., PYKE, D.A.: Hemoglobin components in diabetes mellitus: Studies in identical twins. In: SPIRO, R.G.: Search for a biochemical basis of diabetic microangiopathy (190)
- 197) TEUSCHER, A. et al.: Vaskuläre Erkrankungen bei 534 Schweizer Diabetikern im Rahmen einer multinationalen Studie. Klin. Wschr. 61, 139 (1983)
- 198) TCHOBRUTSKY, G.: Relation of diabetic control to development of microvascular complications. Diabetologia 15, 143 (1978)
- 199) UNGER, .: Glucagon and the insulin: glucagon ratio in diabetes and other carbolic illness. In: PETRIDES, P., WEISS, L., WIELAND, O.H.: Diabetes mellitus (163), (1971)

- 200) UNIVERSITY GROUP DIABETES STUDY PROGRAM:
A study of the effects of hypoglycemic agents on
vascular complications in patients with adult-onset
diabetes. In: WEST, K.M.: Epidemiology of
Diabetes and its vascular lesions (206) (1970).
- 201) VERDONK, C.: Diabetic microangiopathy in patients
with pancreatic diabetes mellitus. Diabetologica
11, 27 (1975)
- 202) WADA, M. et al.: Magnesium-Spiegel und diabetische
Retinopathie. Magnesium-Therapie. Magnesium-
Bulletin 1b, 46 (1981)
- 203) WALDHÄUSL, W.: Die diabetische Mikroangiopathie.
In: BOECKER, W. (Hrsg.): Diabetes mellitus.
9. Bad Mergentheimer Stoffwechseltagung. Georg
Thieme Verlag, Stuttgart 1977
- 204) WALL, R.T.: The pathogenesis of atherosclerosis.
In: LITTLE, H.L., PATZ, A., JACK, R.L., FORSHAM, P.H.
(Hrsg.): Diabetic Retinopathy. Thieme-Stratton,
New York 1983
- 205) WEINGES, K.F., MASKE, H.: Die Inselzellhormone:
Sekretion und Stoffwechsel des Glukagons. In:
PFEIFFER, E.F. (Hrsg.): Handbuch des Diabetes
mellitus. Bd. I, J.F. Lehmanns Verlag, München 1969
- 206) WEST, K.M.: Epidemiology of Diabetes and its
vascular lesions. Elsevier, New York 1978
- 207) WEST, K.M., STOBBER, J.A.: Smoking and diabetic
retinopathy. Lancet 2, 49 (1978)

- 208) WEST, K.M. et al.: Absence of a relationship between smoking and diabetic microangiopathy. Diabetes Care 3, 250 (1980)
- 209) WEST, K.M., ERDREICH, L.J., STOBBER, J.A.: A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. Diabetes 29, 501 (1980)
- 210) WESTBERG, N.G., MICHAEL, A.F.: Human glomerula basement membrane: Chemical composition in diabetes mellitus. Acta Med. Scand. 194, 39 (1973)
- 211) W H O EXPERT COMMITTEE ON DIABETES MELLITUS: Second Report. In: Techn. Report Series 646, 7 (1980)
- 212) WILLIAMSON, J.R., VOLGER, N.J., KILO, C.: Estimation of vascular basement membrane thickness: theoretical and practical considerations. Diabetes 18, 567 (1969)
- 213) WINEGRAD, A.I. et al.: Polyol pathway activity in aorta. In: CAMERINI-DAVALOS, R.A., COLE, H.S. (Hrsg.): Vascular and neurological changes in early diabetes. Academic Press, New York 1973

L E B E N S L A U F

Am 31.3.1950 wurde ich, Thomas Möhring, als Sohn der Eheleute Waldemar und Gisela Möhring in Lahnstein geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Volksschule, anschließend das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium Köln-Mülheim, wo ich 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Absolvieren des Bundeswehrgrunddienstes begann ich 1970 zunächst das Studium der Anglistik in Bonn, 1974 nahm ich in Köln das Studium der Medizin auf.

Am 29.4.1980 bestand ich die ärztliche Prüfung, am 20.6.1980 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Von 1980 bis 1983 arbeitete ich als Assistenzarzt zunächst im Kreiskrankenhaus Diepholz, anschließend in einer Landarztpraxis in Lemförde. Seit 1984 bin ich im Eduardus-Krankenhaus in Köln-Deutz angestellt.

Bergisch-Gladbach, dem 29.5.'85

Th. Möhring

